

Обзор / Review

УДК [618.11-006.6-06:616.381-003.217]-092

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

Рак яичников, злокачественный асцит и микросреда. Обзор литературы

О.И. Алешикова^{1,✉}, Н.А. Бабаева¹, Е.В. Герфанова¹, И.Б. Антонова², В.О. Шендер³,
А.Э. Бабаева⁴, Л.А. Ашрафян¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Профсоюзная, д. 86, г. Москва, 117997, Россия

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

ул. Малая Пироговская, д. 1а, г. Москва, 119435, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Рак яичников (РЯ) является гетерогенным заболеванием с точки зрения генетических мутаций и фенотипов опухоли и делится на I и II типы. Опухоли II типа, чаще высокой степени злокачественности, являются наиболее распространенными, сопровождаются асцитом и являются основной причиной смерти от всех злокачественных опухолей у женщин. Асцит при РЯ – источник опухолевого материала, содержащего широкий спектр растворимых компонентов и клеточных популяций. За последние десятилетия изучен клеточный и бесклеточный компоненты асцита, однако его влияние на химиорезистентность, метастазирование в настоящее время продолжает изучаться. В данном обзоре описан патогенез асцита при РЯ, его клеточные и бесклеточные компоненты, многие из которых являются прогностическими факторами, а также маркерами эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение состава асцитической жидкости при РЯ будет способствовать выявлению не только факторов прогноза, но и точек приложения таргетных препаратов и улучшению результатов лечения РЯ.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход; опухолевые стволовые клетки; химиотерапия; провоспалительные цитокины; васкулоэндотелиальный фактор роста; выживаемость

Рубрики MeSH:

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ОСЛОЖНЕНИЯ

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АСЦИТ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АСЦИТ – ЭТИОЛОГИЯ

Для цитирования: Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Герфанова Е.В., Антонова И.Б., Шендер В.О., Бабаева А.Э., Ашрафян Л.А. Рак яичников, злокачественный асцит и микросреда. Обзор литературы. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 21–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Алешикова Ольга Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия

Тел.: +7 (926) 917-43-09

E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 03.04.2023

Принята: 11.05.2023

Дата публикации: 07.07.2023

Ovarian cancer, malignant ascites and microenvironment. Literature review

Olga I. Aleshikova^{1,✉}, Nataliya A. Babaeva¹, Evgeniya V. Gerfanova¹, Irina B. Antonova²,
Viktoria O. Shender³, Aleksandra E. Babaeva⁴, Levon A. Ashrafyan¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov
4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

² Russian Scientific Center of Roentgenoradiology
86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine named after Academician Yu. M. Lopukhin
of Federal Medical Biological Agency
1a, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Ovarian cancer (OC) is a heterogenous disease in terms of genetic mutations and tumor phenotypes and can be divided into I and II types. Type II high grade tumors are more common, accompanied by ascites, and are the main cause of cancer-related death in women. OC associated ascites is considered as valuable source of tumor material containing a wide range of dissolved components and cell populations. Over the past decades, the cellular and acellular components of ascites have been studied, but its effect on chemoresistance and the development of metastasis continues to be studied. This review describes the pathogenesis of ascites in OC, its cellular and acellular components, many of which are prognostic factors as well as markers of the effectiveness of anticancer therapy. Further study of the ascitic fluid composition in OC will help to identify not only prognostic factors, but also the points of application of targeted drugs and will improve the results of OC treatment.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition; cancer stem cells; chemotherapy; pro-inflammatory cytokines; vascular endothelial growth factor; survival

MeSH terms:

OVARIAN NEOPLASMS – COMPLICATIONS

OVARIAN NEOPLASMS – PHYSIOPATHOLOGY

ASCITES – PHYSIOPATHOLOGY

ASCITES – ETIOLOGY

For citation: Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Gerfanova E.V., Antonova I.B., Shender V.O., Babaeva A.E., Ashrafyan L.A. Ovarian cancer, malignant ascites and microenvironment. Literature review. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(2): 21–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

CONTACT INFORMATION:

Olga I. Aleshikova, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Address: 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

Tel.: +7 (926) 917-43-09

E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 03.04.2023

Accepted: 11.05.2023

Date of publication: 07.07.2023

Список сокращений:

CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки

EGF – epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста

IL – interleukin, интерлейкин

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкуло-

эндотелиальный фактор роста

НХТ – неoadъювантная химиотерапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОСК – опухолевые стволовые клетки

РЯ – рак яичников

ХТ – химиотерапия

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Рак яичников II типа высокой степени злокачественности является наиболее частым типом опухоли, сопровождается асцитом и является основной причиной смерти от злокачественных новообразований женской половой системы.	Type II high grade ovarian cancer is the most common type of tumor, accompanied by ascites and is the main cause of death from malignant tumors of the female reproductive system.
Наличие асцитической жидкости при раке яичников II типа наиболее часто выявляется при III–IV стадиях заболевания, характеризуется повышенным метастатическим потенциалом, субоптимальной циторедукцией, снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости.	The presence of ascitic fluid in type II ovarian cancer is most often detected in stages III–IV, characterized by increased metastatic potential, suboptimal cytoreduction, and a decrease in relapse-free and overall survival.
Асцитическая жидкость при раке яичников – это доступный для исследования материал, представляющий собой уникальную форму микросреды опухоли и источник субстанций для исследования.	Ascitic fluid in ovarian cancer is an accessible, unique form of the tumor microenvironment and a source of the substances for studying.
В состав асцитической жидкости при раке яичников входит большое количество различных клеточных и бесклеточных компонентов (белков, цитокинов), которые отдельно и при взаимодействии друг с другом способствуют канцерогенезу, прогрессированию и метастазированию опухоли, развитию химиорезистентности.	The ascitic fluid in ovarian cancer contains many different cellular and acellular components (proteins, cytokines) which, separately and when interacting with each other, promote the carcinogenesis, tumor progression, metastasis, and the development of chemoresistance.
Дальнейшее изучение состава асцитической жидкости при раке яичников будет способствовать выявлению факторов прогноза, точек приложения таргетных препаратов и мониторингу эффективности лекарственной терапии.	Further study of ascitic fluid composition in ovarian cancer will contribute to the identification of prognostic factors, points of application of targeted drugs and monitoring the effectiveness of drug therapy.

Рак яичников (РЯ) является одним из самых грозных онкологических заболеваний, тяжело поддающихся лечению. Его наиболее распространенным подтипом – около 75% наблюдений – является серозный рак высокой степени злокачественности. РЯ – гетерогенное заболевание с точки зрения генетических мутаций и фенотипов – делится на опухоли I и II типа [1]. Опухоли II типа высокой степени злокачественности – наиболее распространенные, сопровождаются асцитом и являются основной причиной смерти от злокачественных опухолей женской половой системы [1].

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Метастазирование при РЯ происходит тремя основными путями: имплантационным (распростра-

нение через брюшную полость), лимфатическим и гематогенным [2]. Наиболее распространенный путь метастазирования при РЯ – имплантационный, в результате образуются перитонеальные метастазы, наблюдаемые примерно у 70% пациентов. Имплантационные метастазы ассоциированы с образованием злокачественного асцита, характеризующегося наличием клеток опухоли в асцитической жидкости и представляющего собой «пассивный» путь распространения опухоли [3–5]. Перитонеальная жидкость, омывающая яичники и являющаяся основой будущего асцита, способствует диссеминации опухолевых клеток по всей брюшной полости и малому тазу, такой путь метастазирования приводит к обширному канцероматозу, который влияет на хирургическую резектабельность [2].

Специфической особенностью РЯ служит локализация метастатических очагов в органах и тканях, максимально контактирующих с асцитом: большой сальник, правая поддиафрагмальная область и наиболее низкорасположенный карман брюшины – дугласово пространство [6]. Имплантационные метастазы и асцитическая жидкость обычно присутствуют у пациентов с III–IV стадиями РЯ и связаны с повышенной смертностью, в том числе из-за их способности воздействовать на окружающие органы, например на желудочно-кишечный тракт [4, 5].

Асцит представляет при РЯ ценный биологический материал, который легко получить путем лапароцентеза, пункции брюшной полости через задний свод влагалища или во время диагностической лапароскопии [7].

РЯ является самой частой причиной злокачественного асцита – до 38% случаев, другими его причинами могут быть злокачественные эпителиальные опухоли поджелудочной железы и желудка – 21 и 18,3% случаев соответственно, реже – рак толстой кишки, эндометрия и опухоли экстраабдоминальной локализации – рак молочной железы, легких, лимфома [3, 8].

Цитологическое исследование для определения опухолевых клеток в асцитической жидкости является золотым стандартом для диагностики перитонеального канцероматоза [9]. Чувствительность этого метода при РЯ составляет до 69%, специфичность – до 94% [10]. Заподозрить злокачественный асцит можно по высокой концентрации белка в асцитической жидкости и низкому сывороточно-асцитическому альбуминовому градиенту (менее 1,1 г/дл) [11].

АССОЦИАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА СО СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Наличие асцитической жидкости при РЯ наиболее часто наблюдается при II типе и III–IV стадиях заболевания, характеризуется повышенным метастатическим потенциалом, субоптимальной циторедуктивной хирургией (оставление любых видимых опухолевых узлов размером > 1 см), снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Появление асцита во время химиотерапии (ХТ) или сразу после ее завершения считается прогностически неблагоприятным фактором [12, 13].

А. Ауһан и соавт. [12], обследовав 372 пациентки с РЯ, установили, что асцитическая жидкость присутствует у 16,7% со стадиями I–II и у 46,3% со стадиями III–IV ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости составила 3,8 года у пациенток без асцита; 2,3 года при наличии асцита объемом менее 5000 мл и 1,5 года – при объеме асцита более 5000 мл. Объем асцитической жидкости также прямо коррелировал с количеством метастазов опухоли [12].

В исследовании Н. Huang и соавт. [14] проанализированы истории болезни 333 пациенток с РЯ

и установлено, что объем асцитической жидкости увеличивается со стадией заболевания: 300 мл (стадия I), 530 мл (стадия II), 2460 мл (стадия III) и 2810 мл (стадия IV). В этой же работе отмечена ассоциация между объемом асцитической жидкости и медианой выживаемости, которая составила 4,8 года при объеме асцита менее 1800 мл и 2,4 года при объеме более 1800 мл [14].

В исследование J. Krugmann и соавт. [13] была включена 191 пациентка, которым по поводу предполагаемого диагноза РЯ исследовалась асцитическая жидкость. Диагноз РЯ подтвержден у большинства – 180 (94,2%) пациенток: у 134 (70,1%) диагностирован серозный рак высокой степени злокачественности, у 17 (8,9%) – серозный рак низкой степени злокачественности, у 10 (5,3%) – муцинозный рак, у 9 (4,7%) – эндометриоидный РЯ, у 6 (3,1%) – светлоклеточная карцинома, у 4 (2,1%) – нейроэндокринные опухоли. Злокачественный асцит чаще обнаруживался у пациенток с серозно-папиллярной карциномой яичников высокой степени злокачественности – 123/134 (91,8%) и только у 3/17 (17,7%) с серозными карциномами низкой степени злокачественности ($p < 0,00001$). Опухолевые клетки в асцитической жидкости были обнаружены у 5 из 10 пациенток с муцинозной карциномой, у 1 из 6 – со светлоклеточной карциномой и ни у одной с эндометриоидной карциномой [13].

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И СВОЙСТВА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Предполагаемые механизмы развития злокачественного асцита включают лимфатическую обструкцию и повышенную проницаемость сосудов. Ранее обсуждалось, что скопление перитонеальной жидкости вызывается внутрибрюшными опухолями, закупоривающими лимфатические сосуды [3, 15]. Другие исследователи доказали, что факторы роста, такие как васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и цитокины: интерлейкины (interleukin) IL-6, IL-8, присутствующие в микросреде опухоли, могут увеличивать проницаемость сосудов, что приводит к накоплению жидкости в брюшной полости [16, 17]. Повышенная проницаемость сосудов, в свою очередь, увеличивает потерю белка, особенно сывороточного альбумина, концентрация которого имеет обратную зависимость от объема асцита [3, 12].

Асцит способствует распространению опухоли путем подавления перитонеальных воспалительных реакций, индукции ангиогенеза, стимулирования пролиферации раковых клеток [18, 19] и их миграции, влияет на трансмезотелиальную инвазию опухолевых клеток за счет снижения экспрессии некоторых соединительных белков (коннексин 43, Е-кадгерин, окклюдин и десмоглеин) в перитонеальных мезотелиальных клетках, что приводит к повышенной

проницаемости мезотелия [20]. Повышение инвазивных свойств опухолевых клеток при РЯ, подвергшихся воздействию асцитической жидкости, было выявлено и другими авторами, которые дополнительно доказали, что жидкость может индуцировать образование клеточных сфероидов [6].

Асцитическая жидкость способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), активируя трансформацию опухолевых клеток в сторону фенотипа, подобного опухолевым стволовым клеткам (ОСК) [21], что приводит к более агрессивному течению злокачественного процесса. ЭМП считается одним из основных факторов инвазии, метастазирования и химиорезистентности РЯ [22, 23].

Асцитическая жидкость является уникальной формой микросреды опухоли, состоит из клеточных и бесклеточных компонентов, которые участвуют в создании микроокружения, способствуют росту опухоли и иммуносупрессии. Прогрессирование рака и ответ на химиотерапию зависят в том числе и от микроокружения опухоли, а не только от генетических и эпигенетических особенностей самих опухолевых клеток.

За последние десятилетия изучены клеточные и бесклеточные компоненты асцитической жидкости, их влияние на прогрессирование РЯ. При этом роль этих компонентов в развитии химиорезистентности и метастазирования злокачественной опухоли остается объектом исследований во всем мире [24].

КЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА

Клеточные компоненты злокачественного асцита включают стромальные клетки, опухольассоциированные фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, иммунные и эндотелиальные клетки, а также популяцию туморогенных ОСК [24].

ОСК – это субпопуляция опухолевых клеток со свойствами самообновления и дифференцировки, способных поддерживать рост и воспроизводить гетерогенную опухоль [25].

В 2005 г. было доказано существование ОСК при РЯ, когда был выделен онкогенный клон из злокачественного асцита у пациентки с РЯ [26]. Но даже внутри одной и той же опухоли популяция ОСК, как правило, не является однородной и состоит из нескольких генотипически и функционально различных клеточных клонов (подтипов). В асцитической жидкости ОСК существуют в виде отдельных клеток и в виде сфероидов. Сфероиды могут различаться по размеру и структуре [27]. Именно сфероиды ограничивают эффективность классических цитотоксических препаратов, по данным одних авторов – за счет гипоксии клеток внутри сфероидов, по данным других – за счет преобладания внутри сфероидов мезотелиальных клеток. Выявлены различия в стабильности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),

транскрипции генов, эпигенетических нарушениях между сфероидом и отдельными опухолевыми клетками яичников, что обуславливает их различную чувствительность к лекарственным препаратам и метастатический потенциал [27–29].

Маркерами ОСК являются поверхностные мембранные антигены CD44 (cluster of differentiation, кластер дифференцировки), CD133, CD24, участвующие в межклеточных взаимодействиях и клеточной миграции, CD117 – рецептор фактора роста стволовых клеток, семейство альдегиддегидрогеназ, EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, молекула адгезии эпителиальных клеток), некоторые из которых экспрессируются и нормальными стволовыми клетками [30–33]. Высокая экспрессия маркеров ОСК связана с химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом.

Асцит, являясь уникальной провоспалительной средой для опухолевых стволовых и химиорезистентных клеток, способствует их обширной диссеминации по брюшной полости и возникновению рецидивных опухолей, которые не отвечают на стандартную химиотерапию [34].

При рецидивах РЯ или резистентности к ХТ в асцитической жидкости ОСК намного больше, чем при первичном РЯ и химиочувствительных злокачественных опухолях [35, 36].

ОСК, являясь компонентами стромального опухолевого микроокружения, оказывают влияние на растущие опухолевые очаги, способствуют стромальному провоспалительному ответу и выработке цитокинов, хемокинов, факторов роста, иммуносупрессоров, способствующих опухолевой прогрессии [37, 38].

Полученные из асцитической жидкости опухолевые клетки могут служить субстратом для анализа мутаций, участвующих в развитии химиорезистентности [6, 39].

В дополнение к опухолевым клеткам злокачественный асцит содержит циркулирующую свободную ДНК опухолевого происхождения, которую используют для анализа генома опухоли и диагностики рецидива [40].

БЕСКЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА

К бесклеточным компонентам опухолевого асцита также относятся провоспалительные и противовоспалительные цитокины IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IL-15, фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), метаболиты и белки – рецепторы тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), иммуномодуляторы, проангиогенные факторы роста: ангиогенин, ангиопоэтин 2, эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), VEGF, молекула межклеточной адгезии – 1 (the cell-cell adhesion molecule 1, C-CAM1) [41].

Бесклеточные факторы, выделенные из асцитической жидкости при РЯ, способствуют метастазированию за счет снижения прочности контактов между мезотелиальными клетками (за счет подавления экспрессии Е-кадгерина), тем самым способствуя транс-мезотелиальной миграции опухолевых клеток [42].

Основными компонентами асцита являются провоспалительные цитокины и хемокины. В нашем исследовании [7] и в зарубежных работах [20, 43, 44] в асцитической жидкости обнаружена высокая концентрация основных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, и противовоспалительного цитокина IL-10, которые коррелировали с неблагоприятным прогнозом у этих пациенток. На фоне проводимой неоадьювантной химиотерапии (НХТ), а также при прогрессировании опухоли концентрация данных цитокинов в асцитической жидкости существенно менялась [7, 20], поэтому цитокины и хемокины могут использоваться как диагностические маркеры опухолевого процесса.

IL-8 способствует пролиферации опухолевых клеток при РЯ, его уровень коррелирует с их онкогенным потенциалом и с образованием асцитической жидкости. При РЯ высокая концентрация IL-8 и IL-6 в асците ассоциирована с плохим прогнозом [45].

IL-6 стимулирует рост опухоли, способствует инвазии и неоангиогенезу, химиорезистентности, участвует в переходе от острого воспаления к хроническому. У пациенток, не отвечавших на стандартную ХТ, уровень IL-6 в асците значительно выше, чем у больных, отвечающих на лекарственную терапию [46].

Значительные уровни цитокинов IL-6 и IL-10 в асцитической жидкости способствуют возникновению раннего рецидива РЯ, причем IL-10 является самым ярким индикатором неблагоприятного исхода. Также IL-10 влияет на микроокружение опухоли, способствуя ее росту, и подавляет Т-клеточный иммунный ответ [47].

В ранее проведенном нами исследовании [7] на фоне НХТ с использованием препаратов платины и таксанов при приеме препаратов, содержащих индол-3 карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, отмечена четкая тенденция к снижению на 20–91% концентрации большинства цитокинов в асцитической жидкости: IL-6, IL-8, G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), MCP-1 (monocyte chemotactic Protein 1, моноцитарный хемотаксический белок 1), TNF- α . При рецидиве РЯ в асцитической жидкости определялась более высокая концентрация цитокинов по сравнению с уровнем, который был достигнут сразу после завершения НХТ (увеличение IL-6 на 86,6%, IL-8 и IL-2 на 73,3% и IL-1 β на 72,7%, $p < 0,05$) [7].

Ангиогенез является ключевым фактором прогрессирования рака, так как по мере увеличения

размеров опухоли растет потребность в крови и кислороде [48]. Опухоли могут приобретать ангиогенные свойства за счет взаимодействия с клеточными и бесклеточными компонентами злокачественного асцита. В асцитической жидкости и плазме крови, особенно у пациентов с III–IV стадиями РЯ, сигнальные белки ангиогенеза, такие как VEGF и EGF, часто присутствуют в повышенных концентрациях по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями или здоровыми людьми [49, 50]. Оба сигнальных белка играют ключевую роль в распространении и метастазировании опухоли.

Несколько исследований показали существенную роль VEGF-опосредованного роста опухоли, инвазии и метастазирования при раке. VEGF, экспрессируемый первичной опухолью, является основным фактором неоваскуляризации опухоли и повышенной проницаемости капилляров, что, в свою очередь, способствует накоплению асцита [51]. N. Zhan и соавт. [49] установили, что концентрация VEGF была существенно выше при злокачественном (676,59 $\pm$ 303,86 пг/мл) по сравнению с доброкачественным асцитом (218,37 $\pm$ 98,15 пг/мл), $p < 0,001$. Концентрация VEGF более 613,38 пг/мл в злокачественном асците при РЯ была ассоциирована с более низкой выживаемостью: медиана составила 8,3 мес. против 15,1 мес. для меньших концентраций VEGF [49]. Полученные данные свидетельствуют о том, что секреция VEGF опухолями оказывает влияние на рост, выработку асцита и перитонеальную диссеминацию.

Рецептор EGF (EGFR, epidermal growth factor receptor) является ключевым молекулярным маркером, участвующим в пролиферации, росте и выживании опухолевых клеток. H. Lassus и соавт. [52] и A. Psyrri и соавт. [53] в своих работах доказали, что сверхэкспрессия EGFR при серозном РЯ была ассоциирована с массивным распространением опухоли, большим размером остаточной опухоли, плохим прогнозом, коротким безрецидивным периодом и снижением общей выживаемости.

Таким образом, клеточные и бесклеточные факторы, содержащиеся в асцитической жидкости при РЯ, создают для опухоли благоприятную среду для роста и метастазирования, способствуют уклонению от иммунной защиты, обеспечивают опухолевым клеткам микроокружение, что приводит к фенотипическим изменениям в популяциях опухолевых клеток и химиорезистентности (табл.) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асцитическая жидкость при РЯ – это доступный уникальный источник опухолевого материала. В его составе большое количество различных клеточных популяций, белков, цитокинов, иммунных клеток, которые по отдельности и при взаимодействии друг с другом отвечают за канцерогенез, способствуют прогрессированию и метастазированию опухоли

Таблица. Цитокины и факторы роста в злокачественном асците. Перевод и модификация из В.Р. Rickard и соавт. [24]
Table. Cytokines and growth factors in malignant ascites. Translation and modification from В.Р. Rickard et al. [24]

Цитокины / факторы роста / Cytokine / Growth Factors	Роль / Role
Раковый антиген 125 / Cancer Antigen 125 (CA-125)	• Способствует росту и метастазированию опухоли яичников / Promotes ovarian tumor growth and metastasis • Защищает опухолевые клетки яичников от распознавания НК-клетками / Protects ovarian tumor cells from recognition by NK cells
Эпидермальный фактор роста / Epidermal Growth Factor (EGF)	• Регулирует распространение и рост опухоли / Regulates proliferation and growth of tumor • Ассоциирован с агрессивным, инвазивным и метастатическим фенотипом рака яичников / Associated with aggressive, invasive, and metastatic ovarian cancer phenotype • Снижает Е-кадгерин, что свидетельствует об эпителиально-мезенхимальном переходе / Downregulates E-cadherin, which is indicative of epithelial to mesenchymal transition
Интерлейкин-6 / Interleukin-6 (IL-6)	• Способствует образованию асцита и прогрессированию рака яичников / Promotes ascites formation and ovarian cancer progression • Ассоциирован с более короткой безрецидивной выживаемостью / Associated with shorter progression-free survival • Способствует миграции, инвазии, химиорезистентности и ангиогенезу / Promotes migration, invasion, chemoresistance, and angiogenesis
Интерлейкин-8 / Interleukin-8 (IL-8)	• Способствует пролиферации, адгезии, инвазии и ангиогенезу опухоли / Promotes tumor proliferation, adhesion, invasion, and angiogenesis • Повышенная онкогенность и образование асцита в моделях на животных / Increased tumorigenicity and ascites formation in animal models
Интерлейкин-10 / Interleukin-10 (IL-10)	• Ассоциирован с более короткой безрецидивной выживаемостью / Associated with shorter progression-free survival • Способствует устойчивости к апоптозу, индуцированному лигандом, связанным с фактором некроза опухоли / Confers resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis • Способствует уклонению от иммунологического надзора / Assists in evasion of immunological surveillance
Активатор плазминогена урокиназы / Urokinase plasminogen activator (uPA)	• Участвует в организации внеклеточного матрикса, адгезии к нему клеток и способствует подвижности клеток / Involved in ECM organization, cell-ECM adhesion, and cell motility • Ассоциирован с распространением, миграцией, инвазией и прогрессией заболевания / Associated with proliferation, migration, invasion, and advanced-stage disease
Васкулоэндотелиальный фактор роста / Vascular endothelial growth factor (VEGF)	• Усиливает рост опухоли, инвазию и метастазирование / Enhances tumor growth, invasion, and metastasis • Участвует в формировании асцита и прогрессировании рака / Assists in ascites formation and cancer progression • Подавляет белок плотных контактов клаудин-5 / Downregulates tight junction protein Claudin-5
Лизофосфатидная кислота / Lysophosphatidic Acid (LPA)	• Регулирует транскрипцию VEGF, uPA, IL-6 и IL-8 / Regulates transcription of VEGF, uPA, IL-6, and IL-8 • Нарушает целостность опухолевых клеток яичников, способствуя распространению и метастазированию / Disrupts integrity of ovarian cancer cells, facilitating dissemination and metastasis

Примечание: NK – Natural killer cells, естественные киллеры; EMT – epithelial to mesenchymal transition, эпителиально-мезенхимальный переход; ECM – extracellular matrix, внеклеточный матрикс.

Note: NK – Natural killer cells EMT – epithelial to mesenchymal transition; ECM – extracellular matrix.

и развитию химиорезистентности. Изменения количественного, молекулярного и генетического профиля этих компонентов на фоне лечения РЯ могут рассматриваться как маркеры эффективности проводимой терапии.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева, Е.В. Герфанова, И.Б. Антонова, В.О. Шендер и А.Э. Бабаева осуществляли сбор и обработку материала, написание текста, подготовку материала для публикации. Л.А. Ашрафян разработал концепцию и дизайн исследования, осуществлял научное руководство. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Дальнейшие исследования асцитической жидкости будут способствовать выявлению факторов прогноза, точек приложения таргетных препаратов и мониторингу эффективности лекарственной терапии.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga I. Aleshikova, Nataliya A. Babaeva, Evgeniya V. Gerfanova, Irina B. Antonova, Viktoria O. Shender and Aleksandra E. Babaeva collected and processed the material, wrote the original draft, edited and revised it at the pre-publication stage. Levon A. Ashrafyan developed the concept and design of the study, provided scientific supervision. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338
2. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Feb; 75(3): 509–525. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2663-1>. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28956065; PMCID: PMC5765197
3. Almeida-Nunes D.L., Mendes-Frias A., Silvestre R., et al. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 14; 23(18): 10692. <https://doi.org/10.3390/ijms231810692>. PMID: 36142615; PMCID: PMC9504085
4. Geng Z., Pan X., Xu J., Jia X. Friend and foe: the regulation network of ascites components in ovarian cancer progression. *J Cell Commun Signal.* 2022 Oct 13. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00698-8>. Epub ahead of print. PMID: 36227507
5. Ritch S.J., Telleria C.M. The transcoelomic ecosystem and epithelial ovarian cancer dissemination. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 28; 13: 886533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.886533>. PMID: 35574025; PMCID: PMC9096207
6. Ford C.E., Werner B., Hacker N.F., Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer.* 2020 Jul; 123(1): 9–16. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0875-x>. Epub 2020 May 8. PMID: 32382112; PMCID: PMC7341795
7. Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А. Динамика цитокинового профиля в асците при распространенном раке яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(1): 16–23. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11002>. / Aleshikova O.I., Antonova I.B., Babaeva N.A., et al. Cytokine profile dynamics in ascites with advanced ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(1): 16–23 (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11002>
8. Hodge C., Badgwell B.D. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019 Jul; 120(1): 67–73. <https://doi.org/10.1002/jso.25453>. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30903617
9. Rodriguez E.F., Monaco S.E., Khalbuss W., et al. Abdominopelvic washings: a comprehensive review. *Cytojournal.* 2013 Apr 24; 10: 7. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.111080>. PMID: 23858317; PMCID: PMC3709516
10. Živadinović R., Petrić A., Krtinić D., et al. Ascites in ovarian carcinoma – reliability and limitations of cytological analysis. *West Indian Med J.* 2015 Jun; 64(3): 236–240. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.230>. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26426176; PMCID: PMC4763898
11. Sangisetty S.L., Miner T.J. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012 Apr 27; 4(4): 87–95. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v4.i4.87>. PMID: 22590662; PMCID: PMC3351493
12. Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C., et al. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb; 17(1): 68–75. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00777.x>. PMID: 17291234
13. Krugmann J., Schwarz C.L., Melcher B., et al. Malignant ascites occurs most often in patients with high-grade serous papillary ovarian cancer at initial diagnosis: a retrospective analysis of 191 women treated at Bayreuth Hospital, 2006–2015. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Feb; 299(2): 515–523. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4952-9>. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415435
14. Huang H., Li Y.J., Lan C.Y., et al. Clinical significance of ascites in epithelial ovarian cancer. *Neoplasma.* 2013; 60(5): 546–552. https://doi.org/10.4149/neo_2013_071. PMID: 23790174
15. Holm-Nielsen P. Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1953; 33(1): 10–21. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1953.tb04805.x>. PMID: 13113944
16. Belotti D., Paganoni P., Manenti L., et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res.* 2003 Sep 1; 63(17): 5224–5229. PMID: 14500349
17. Fang X., Yu S., Bast R.C., et al. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem.* 2004 Mar 5; 279(10): 9653–9661. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306662200>. Epub 2003 Dec 11. PMID: 14670967
18. Simpson-Abelson M.R., Loyall J.L., Lehman H.K., et al. Human ovarian tumor ascites fluids rapidly and reversibly inhibit T cell receptor-induced NF-κB and NFAT signaling in tumor-associated T cells. *Cancer Immun.* 2013 Jul 15; 13: 14. PMID: 23882159; PMCID: PMC3718770
19. Matte I., Lane D., Laplante C., et al. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am J Cancer Res.* 2012; 2(5): 566–580. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22957308; PMCID: PMC3433103
20. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Szubert S., et al. Malignant ascites determine the transmesothelial invasion of ovarian cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017 Nov; 92: 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.09.002>. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888784
21. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008 May 16; 133(4): 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>. PMID: 18485877; PMCID: PMC2728032
22. Loret N., Denys H., Tummers P., Berx G. The role of epithelial-to-mesenchymal plasticity in ovarian cancer progression and therapy resistance. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 17; 11(6): 838. <https://doi.org/10.3390/cancers11060838>. PMID: 31213009; PMCID: PMC6628067
23. Wang Y., Yang B., Zhao J., et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by bone morphogenetic protein 9 hinders cisplatin efficacy in ovarian cancer cells. *Mol Med Rep.* 2019 Mar; 19(3): 1501–1508. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9814>. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30628686; PMCID: PMC6390058
24. Rickard B.P., Conrad C., Sorrin A.J., et al. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 26; 13(17): 4318. <https://doi.org/10.3390/cancers13174318>. PMID: 34503128; PMCID: PMC8430600
25. Mayani H., Chávez-González A., Vázquez-Santillan K., et al. Cancer stem cells: biology and therapeutic implications. *Arch Med Res.* 2022 Dec; 53(8): 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.11.012>. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36462951
26. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005 Apr 15; 65(8): 3025–3029. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3931>. PMID: 15833827
27. Paullin T., Powell C., Menzie C., et al. Spheroid growth in ovarian cancer alters transcriptome responses for stress pathways and epigenetic responses. *PLoS One.* 2017 Aug 9; 12(8): e0182930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182930>. PMID: 28793334; PMCID: PMC5549971
28. Piché A. Malignant peritoneal effusion acting as a tumor environment in ovarian cancer progression: Impact and significance. *World J Clin Oncol.* 2018 Dec 20; 9(8): 167–171. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i8.167>. PMID: 30622924; PMCID: PMC6314862

29. Dar S., Chhina J., Mert I., et al. Bioenergetic adaptations in chemoresistant ovarian cancer cells. *Sci Rep.* 2017 Aug 18; 7(1): 8760. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09206-0>. PMID: 28821788; PMCID: PMC5562731
30. Roy L., Bobbs A., Sattler R., et al. CD133 promotes adhesion to the ovarian cancer metastatic niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018 Apr 9; 11: 1179064418767882. <https://doi.org/10.1177/1179064418767882>. PMID: 29662326; PMCID: PMC5894897
31. Bellio C., DiGloria C., Foster R., et al. PARP inhibition induces enrichment of DNA repair-proficient CD133 and CD117 positive ovarian cancer stem cells. *Mol Cancer Res.* 2019 Feb; 17(2): 431–445. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0594>. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401718
32. Xia Y., Wei X., Gong H., Ni Y. Aldehyde dehydrogenase serves as a biomarker for worse survival profiles in ovarian cancer patients: an updated meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2018 Dec 6; 18(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0686-x>. PMID: 30522488; PMCID: PMC6284301
33. Tayama S., Motohara T., Naranitaya D., et al. The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017 Jul 4; 8(27): 44312–44325. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17871>. PMID: 28574829; PMCID: PMC5546482
34. Shigdar S., Li Y., Bhattacharya S., et al. Inflammation and cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2014 Apr 10; 345(2): 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.031>. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23941828
35. Roy L., Cowden Dahl K.D. Can stemness and chemoresistance be therapeutically targeted via signaling pathways in ovarian cancer? *Cancers (Basel).* 2018 Jul 24; 10(8): 241. <https://doi.org/10.3390/cancers10080241>. PMID: 30042330; PMCID: PMC6116003
36. Ahmed N., Kadife E., Raza A., et al. Ovarian cancer, cancer stem cells and current treatment strategies: a potential role of Magmas in the current treatment methods. *Cells.* 2020 Mar 14; 9(3): 719. <https://doi.org/10.3390/cells9030719>. PMID: 32183385; PMCID: PMC7140629
37. Wintzell M., Hjerpe E., Åvall Lundqvist E., Shoshan M. Protein markers of cancer-associated fibroblasts and tumor-initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites. *BMC Cancer.* 2012 Aug 18; 12: 359. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-359>. PMID: 22901285; PMCID: PMC3517779
38. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., et al. Proteotranscriptomics reveal signaling networks in the ovarian cancer microenvironment. *Mol Cell Proteomics.* 2018 Feb; 17(2): 270–289. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000400>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141914; PMCID: PMC5795391
39. Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D., et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature.* 2015 May 28; 521(7553): 489–494. <https://doi.org/10.1038/nature14410>. Erratum in: *Nature.* 2015 Nov 19; 527(7578): 398. PMID: 26017449
40. Nanki Y., Chiyoda T., Hirasawa A., et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing. *Sci Rep.* 2020 Jul 28; 10(1): 12581. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69488-9>. PMID: 32724113; PMCID: PMC7387538
41. Smolle E., Taucher V., Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* 2014 Apr; 34(4): 1553–1561. PMID: 24692682
42. Kolomeyevskaya N., Eng K.H., Khan A.N., et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Aug; 138(2): 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.009>. Epub 2015 May 20. PMID: 26001328; PMCID: PMC4522366
43. Lane D., Matte I., Garde-Granger P., et al. Inflammation-regulating factors in ascites as predictive biomarkers of drug resistance and progression-free survival in serous epithelial ovarian cancers. *BMC Cancer.* 2015 Jul 1; 15: 492. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1511-7>. PMID: 26122176; PMCID: PMC4486134
44. Gawrychowski K., Szewczyk G., Skopińska-Różewska E., et al. The angiogenic activity of ascites in the course of ovarian cancer as a marker of disease progression. *Dis Markers.* 2014; 2014: 683757. <https://doi.org/10.1155/2014/683757>. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24591765; PMCID: PMC3925613
45. Jones V.S., Huang R.Y., Chen L.P., et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Apr; 1865(2): 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.005>. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26993403
46. Cohen S., Bruchim I., Graiver D., et al. Platinum-resistance in ovarian cancer cells is mediated by IL-6 secretion via the increased expression of its target cIAP-2. *J Mol Med (Berl).* 2013 Mar; 91(3): 357–368. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0946-4>. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23052480
47. Batchu R.B., Gruzdyn O.V., Kolli B.K., et al. IL-10 signaling in the tumor microenvironment of ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1290: 51–65. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55617-4_3. PMID: 33559854
48. Lim D., Do Y., Kwon B.S., et al. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer. *BMB Rep.* 2020 Jun; 53(6): 291–298. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2020.53.6.060>. PMID: 32438972; PMCID: PMC7330806
49. Zhan N., Dong W.G., Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Tumour Biol.* 2016 Mar; 37(3): 3719–3725. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4198-0>. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26462841
50. Masoumi Moghaddam S., Amini A., Morris D.L., Pourgholami M.H. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012 Jun; 31(1–2): 143–162. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9337-5>. PMID: 22101807; PMCID: PMC3350632
51. Avraham R., Yarden Y. Feedback regulation of EGFR signalling: decision making by early and delayed loops. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Feb; 12(2): 104–117. <https://doi.org/10.1038/nrm3048>. PMID: 21252999
52. Lassus H., Sihto H., Leminen A., et al. Gene amplification, mutation, and protein expression of EGFR and mutations of ERBB2 in serous ovarian carcinoma. *J Mol Med (Berl).* 2006 Aug; 84(8): 671–681. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0054-4>. Epub 2006 Apr 11. PMID: 16607561
53. Psyrri A., Kassar M., Yu Z., et al. Effect of epidermal growth factor receptor expression level on survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 15; 11(24 Pt 1): 8637–8643. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1436>. PMID: 16361548

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алешикова Ольга Ивановна , канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>

Бабеева Наталия Александровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>

Герфанова Евгения Викторовна, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>

Антонова Ирина Борисовна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией комплексной диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой и репродуктивной систем у взрослых и детей научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>

Шендер Виктория Олеговна, канд. хим. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9156-2938>

Бабеева Александра Эдуардовна, студентка шестого курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>

Ашрафян Левон Андреевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

Olga I. Aleshikova , Cand. of Sci. (Medicine), Senior researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>

Nataliya A. Babaeva, Dr. of Sci. (Medicine), Leading researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>

Evgeniya V. Gerfanova, oncologist, Innovative Oncology and Gynecology Department, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>

Irina B. Antonova, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Comprehensive Diagnostic and Treatment of Urogenital and Reproductive systems in adults and children, Research Department of Surgery, Urology, Gynecology and Invasive Technologies in Oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>

Victoria O. Shender, Cand. of Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine named after Academician Yu.M. Lopukhin of the Federal Medical Biological Agency.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9156-2938>

Aleksandra E. Babaeva, sixth-year student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>

Levon A. Ashrafyan, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author