

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Ковалев Олег Игоревич

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ШАПЕРОНОВ ПРИ
СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С КЛЕТОЧНЫМ И
БЕЛКОВЫМ СОСТАВОМ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ**

3.3.2. Патологическая анатомия

1.5.4. Биохимия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Владимирович Вторушин
доктор медицинских наук, доцент
Евгения Викторовна Кайгородова

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Эпидемиология, классификация и молекулярные особенности серозных опухолей яичников.	17
1.1.1 Современные эпидемиологические данные и факторы риска рака яичников.	17
1.1.2 Гистологические подтипы опухолей яичников: классификация ВОЗ.	18
1.1.3 Особенности серозных опухолей яичников.	19
1.1.4 Типы опухолей яичников (I и II тип): двухпутевая модель канцерогенеза.	21
1.1.5 Диагностика и стадирование рака яичников.	24
1.1.6 Механизмы опухолевой прогрессии при раке яичников.	27
1.2 Опухолевые стволовые клетки и эпителиально-мезенхимальный переход.	30
1.2.1 Фенотипические и молекулярные маркеры опухолевых стволовых клеток.	30
1.2.2 Роль эпителиально-мезенхимального перехода в инвазии, метастазировании и химиорезистентности.	32
1.3 Асцитическая жидкость при серозных опухолях яичников.	34
1.3.1 Формирование и состав асцита: клеточный и белковый профиль.	34
1.3.2 Популяции гибридных и атипичных клеток в асцитической жидкости.	36
1.3.3 Диагностическое и прогностическое значение анализа асцита.	37
1.4 Молекулярные шапероны и белки теплового шока (Hsp)	39
1.4.1 Общая характеристика Hsp: классификация, биохимические свойства, функции.	39
1.4.2 Функции Hsp в норме и при опухолевом росте.	41
1.4.3 Hsp как биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени.	42
1.4.4 Секреция Hsp во внеклеточное пространство и их роль в опухолевой среде.	43

1.4.5 Влияние eHsp в внеклеточном пространстве на эпителиально-мезенхимальный переход, устойчивость клеток к апоптозу, ангиогенез и прогрессии опухоли.	46
1.5 Hsp27 и Hsp90: роль в патогенезе рака яичников.	48
1.5.1 Hsp27: структура, функции, роль в канцерогенезе и раке яичников.	48
1.5.2 Hsp27 при раке яичников: экспрессия, опухолевые стволовые клетки, химиорезистентность и покой.	49
1.5.3 Hsp90: молекулярные функции, внеклеточная активность, участие в стволовости и эпителиально-мезенхимальном переходе.	51
1.5.4 Взаимосвязь экспрессии Hsp27 и Hsp90 с характеристиками опухоли и асцита. Возможности оценки Hsp27 в асцитической жидкости как биомаркера.	54
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	56
2.1 Материал исследования.	56
2.2 Методы исследования.	63
2.2.1 Гистологическое исследование.	63
2.2.2 Иммуногистохимическое определение экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой ткани.	68
2.2.3 Анализ внутриклеточной локализации шаперонов в программе QuPath 0.5.0.	70
2.2.4 Определение количества различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости методом проточной цитометрии.	72
2.2.5 Определение концентрации Hsp27 в асцитической жидкости методом иммуноферментного анализа.	73
2.2.6 Статистическая обработка данных.	74
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	76
3.1 Особенности внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в стромальных и опухолевых клетках при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников.	76
3.2 Различные популяции опухолевых клеток (с признаком стволовости, с	

признаком эпителиально-мезенхимального перехода, атипичных/гибридных форм) в асцитической жидкости при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников.	88
3.3 Взаимосвязь особенности презентации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани первичной опухоли с концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозными опухолями яичников.	95
3.4 Взаимосвязь клинико-морфологических параметров серозных карцином яичников с различными популяциями Epcam-положительных опухолевых клеток и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости.	102
3.5 Закономерности презентации Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных элементах при опухолевой прогрессии рака яичников.	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	122
ВЫВОДЫ.	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	136
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	182

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Рак яичников (РЯ) остаётся одним из наиболее летальных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Это заболевание характеризуется высокой агрессивностью, поздней диагностикой и ограниченными возможностями эффективной терапии. Несмотря на то, что в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в Российской Федерации РЯ занимает девятое место, он стабильно входит в тройку лидеров по уровню смертности среди гинекологических опухолей [7]. В подавляющем большинстве случаев заболевание выявляется на III–IV стадии, когда уже формируется перитонеальный канцероматоз и асцит, что резко снижает шансы на благоприятный исход. Так, 5-летняя выживаемость на поздних стадиях не превышает 26 % [208, 236].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2020), серозные карциномы составляют до 80 % эпителиальных опухолей яичников, формируя наиболее клинически значимую и проблемную подгруппу [286]. Характерным для данной формы является не только быстрое диссеминированное распространение по брюшной полости, но и образование злокачественного асцита – клеточно-внеклеточной микросреды, активно вовлечённой в опухолевую прогрессию, иммуносупрессию и развитие химиорезистентности [170]. Однако, несмотря на возрастающий интерес к асциту как к динамичному компоненту опухолевой ниши, его изучение по-прежнему фрагментарно: отсутствуют работы, в которых бы синхронно оценивались тканевые и жидкостные компоненты опухоли с учётом их фенотипической и молекулярной взаимосвязи.

Установлено, что клеточная фракция злокачественного асцита гетерогенна и включает как солитарные опухолевые клетки, так и сфероиды, стволовые популяции, гибридные формы EpCAM⁺CD45⁺ и клетки с признаками эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [5, 160]. При этом механизмы

формирования конкретного клеточного состава асцита остаются неясными, равно как и его связь с тканевыми признаками биологической злокачественности опухоли.

Особый интерес вызывают белки теплового шока (Hsp), прежде всего Hsp27 и Hsp90 – молекулярные шапероны, регулирующие апоптоз, миграцию, ангиогенез, устойчивость к терапии и ремоделирование опухолевого микроокружения [59, 131]. Ряд работ указывает на гиперэкспрессию Hsp27 при серозных опухолях и её связь с перитонеальным канцероматозом [101, 107], а также на участие Hsp90 в стабилизации ключевых онкогенных сигнальных каскадов [245, 261]. Тем не менее, большинство существующих исследований сосредоточены на изолированной оценке экспрессии этих белков в опухолевой ткани, без учёта их внеклеточной формы и без анализа их связи с асцитическими опухолевыми клетками.

Кроме того, отсутствуют данные о том, как экспрессия Hsp27 и Hsp90 влияет на формирование фенотипа опухолевых стволовых клеток, активацию ЭМП и клеточно-клеточные взаимодействия в асците, несмотря на то, что эти белки активно участвуют в указанных процессах. В то же время, Hsp27 и Hsp90 рассматриваются в современной литературе как перспективные молекулярные маркёры и потенциальные терапевтические мишени, что подчёркивает необходимость их более глубокой клинико-морфологической и функциональной характеристики [59, 106, 131]. Однако внедрение этих маркеров в практику ограничено отсутствием интегративных подходов, объединяющих морфологические, фенотипические и биохимические параметры опухоли.

Таким образом, отсутствие комплексных исследований, включающих параллельную оценку экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой и стромальной ткани, определение уровня внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости и фенотипический анализ опухолевых клеток, представляет собой существенный пробел в области молекулярной патоморфологии серозных опухолей яичников. Решение этой задачи позволит глубже понять механизмы злокачественной прогрессии и создаст основу для разработки новых диагностических,

прогностических и потенциально таргетных подходов на основе сочетанной оценки тканевых и жидкостных биомаркеров.

Выявленный дефицит комплексных данных определяет актуальность настоящего исследования, направленного на изучение внутриклеточной экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухоли и строме, уровня внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости, а также их взаимосвязи с различными популяциями EpCAM-позитивных опухолевых клеток у пациенток с серозным раком яичников.

Степень разработанности темы диссертации

Современные исследования в области онкогинекологии и молекулярной патоморфологии значительно расширили представления о биологии серозного рака яичников. Установлено, что данная форма опухоли характеризуется высокой гетерогенностью, ранней диссеминацией, склонностью к формированию перитонеального канцероматоза и накоплению асцитической жидкости [11, 161]. Накопленные данные позволили охарактеризовать молекулярные подтипы, сигнальные пути и геномные нарушения, лежащие в основе агрессивного клинического течения заболевания [117, 161, 163, 269]. Особое внимание уделяется опухолевому микроокружению и асциту как пространственно обособленному, но функционально связанному компоненту опухолевого процесса [159, 171, 275].

В литературе активно обсуждается значение различных белков теплового шока (Hsp) в патогенезе злокачественных опухолей. Шапероны Hsp27 и Hsp90 участвуют в поддержании опухолевой клеточной выживаемости, регуляции сигнальных каскадов, ремоделировании цитоскелета и формировании лекарственной устойчивости [120, 246, 251, 262, 263, 272]. Однако роль этих белков при серозных опухолях яичников, особенно в аспекте их внутриклеточной локализации и связи с клинико-морфологическими параметрами, остаётся недостаточно изученной. Отдельные исследования указывают на диагностическую и прогностическую значимость Hsp27 и Hsp 90 [231, 252], однако в большинстве случаев они не сопровождаются сопоставлением с

клеточным составом асцитической жидкости и не включают оценку опухолевых субпопуляций.

На сегодняшний день в научной литературе практически отсутствуют работы, посвящённые комплексному сопоставлению экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой ткани с характеристиками асцитических опухолевых клеток – включая фенотипы с признаками стволовости, гибридного происхождения и эпителиально-мезенхимального перехода. Также не представлено исследований, в которых бы уровень внеклеточного Hsp27 в асците рассматривался в контексте клинико-морфологических характеристик и гистологических подтипов опухоли.

Таким образом, несмотря на прогресс в изучении молекулярной онкогинекологии, тема клинико-морфологического сопоставления тканевых и асцитических маркеров злокачественного потенциала, включая Hsp27 и Hsp90, остаётся недостаточно разработанной. Это определяет актуальность и научную новизну настоящего исследования, направленного на восполнение указанного пробела и развитие подходов к молекулярно-морфологической стратификации пациенток с опухолями яичников.

Цель исследования

Оценить особенности внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в стромальных и опухолевых клетках при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников, и их связь с различными популяциями опухолевых клеток и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости.

Задачи исследования

1. Оценить особенности внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных клетках при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников.
2. Охарактеризовать различные популяции опухолевых клеток в асцитической жидкости при серозных карциномах и пограничных опухолях

яичников, включая клетки с признаками стволовости, эпителиально-мезенхимального перехода и атипичные (гибридные) формы.

3. Проанализировать взаимосвязь между экспрессией шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани первичной опухоли и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозными опухолями яичников.

4. Изучить взаимосвязь клинико-морфологических характеристик серозных карцином яичников с различными популяциями EpCAM-положительных опухолевых клеток и уровнем Hsp27 в асцитической жидкости.

5. Оценить особенности экспрессии и локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных элементах в зависимости от степени злокачественности и распространённости опухолевого процесса у больных серозными опухолями яичника.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный клинико-морфологический анализ экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевом и стромальном компонентах при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников с учётом степени злокачественности и распространённости опухолевого процесса.

Впервые установлено, что уровень экспрессии Hsp27 достоверно превышает экспрессию Hsp90 как в опухолевых клетках, так и в клетках опухолевой стромы при серозном раке яичников, при этом экспрессия Hsp27 увеличивается по мере прогрессии заболевания, включая её ядерную локализацию, что отражает клинико-морфологические характеристики злокачественности опухоли.

Впервые охарактеризован фенотипический состав опухолевых клеток в асцитической жидкости у пациенток с серозными и пограничными опухолями яичников, включая EpCAM-позитивные популяции с признаками стволовости, гибридного фенотипа (EpCAM⁺CD45⁺), а также с признаками эпителиально-мезенхимального перехода. Установлено, что указанные популяции достоверно

преобладают при серозных карциномах по сравнению с пограничными опухолями.

Впервые показано, что концентрация внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников значительно превышает уровень данного маркера при пограничных опухолях, и положительно ассоциирована с численностью опухолевых клеток с агрессивными и пластичными фенотипами, в том числе гибридных EpCAM⁺CD45⁺ и EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ клеток.

Обоснована прогностическая значимость Hsp27 как маркера, отражающего клиничко-морфологическую стадию опухолевого процесса и степень выраженности эпителиально-мезенхимальной трансформации опухолевых клеток. Показано, что экспрессия Hsp27 и его концентрация в асците являются взаимодополняющими характеристиками злокачественного фенотипа серозных опухолей яичников.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведённого исследования углубляют теоретические представления о молекулярных механизмах прогрессии серозных опухолей яичников, демонстрируя значимую роль молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в формировании клиничко-морфологических признаков злокачественности. Показано, что уровень экспрессии Hsp27 в опухолевом и стромальном компонентах, а также его внеклеточная концентрация в асцитической жидкости отражают степень агрессивности опухолевого процесса и связаны с представлением специфических фенотипов опухолевых клеток, включая стволовые, гибридные и клетки с признаками эпителиально-мезенхимального перехода.

Работа раскрывает взаимодействие между тканевыми и жидкостными компонентами опухолевой экосистемы и обосновывает значение Hsp27 как возможного маркера межклеточной коммуникации между первичной опухолью, опухолевыми стволовыми клетками и компонентами микроокружения. Полученные данные вносят вклад в развитие концепции клеточной

гетерогенности и пластичности опухолевых клеток при серозных новообразованиях яичников.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования экспрессии Hsp27 и Hsp90 в тканях опухоли для уточнения морфологической характеристики степени злокачественности и распространённости процесса. Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости может служить дополнительным диагностическим и прогностическим маркером, позволяющим оценивать биологическое поведение опухоли и стратифицировать пациенток по риску неблагоприятного течения. Характеристика фенотипов опухолевых клеток асцитической жидкости, включая EpCAM⁺CD45⁺ и стволовые формы, имеет перспективу практического применения в рамках индивидуализированного подхода к выбору тактики лечения и мониторинга эффективности терапии.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологический фундамент настоящего диссертационного исследования базируется на современных клинико-морфологических концепциях, отражающих молекулярные особенности серозных карцином и пограничных опухолей яичников, а также на представлениях о роли шаперонных белков и клеточной гетерогенности в прогрессии опухолевого процесса. Исследование интегрирует подходы классической патологической анатомии с возможностями иммуногистохимического, цитометрического и биохимического анализа опухолевой ткани и асцитической жидкости.

Работа выполнена поэтапно. На первом этапе осуществлялся отбор клинического материала, включающего опухолевую ткань и асцитическую жидкость у пациенток с серозными и пограничными опухолями яичников до начала специфической терапии. Выполнялась стандартная морфологическая верификация диагноза на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, с определением степени злокачественности, стадии опухолевого процесса и оценки морфологических признаков.

На втором этапе проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевом и стромальном компонентах с использованием автоматизированной системы окрашивания (BOND RX, Leica) и валидированных антител. Анализ включал оценку доли позитивных клеток, характер внутриклеточной локализации белков (цитоплазма/ядро) и их связь с клинико-морфологическими характеристиками.

На третьем этапе выполнялось многоцветное проточно-цитометрическое исследование клеточного состава асцитической жидкости с использованием панели маркеров EpCAM, CD45, CD44, CD24, CD133 и N-cadherin, с целью идентификации различных фенотипов опухолевых клеток, включая стволовые, гибридные и клетки с признаками эпителиально-мезенхимального перехода.

На заключительном этапе определялась концентрация внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с последующим сопоставлением полученных значений с тканевыми и клеточными параметрами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов, включающих анализ межгрупповых различий и корреляционных связей между количественными и категориальными признаками. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медиан и интерквартильных размахов.

Дизайн исследования разработан в соответствии с принципами добровольности, анонимности и биоэтической корректности. Работа выполнена с соблюдением этических стандартов и одобрена локальным этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень экспрессии молекулярного шаперона Hsp27 в опухолевом и стромальном компонентах серозного рака яичников превышает экспрессию Hsp90 и коррелирует с прогрессированием заболевания, что указывает на его участие в формировании клинико-морфологических признаков злокачественности опухоли.

2. Асцитическая жидкость при серозных карциномах яичников характеризуется более высоким содержанием EpCAM-позитивных опухолевых клеток со стволовыми свойствами и гибридным фенотипом по сравнению с пограничными опухолями; концентрация внеклеточного Hsp27 в асците положительно коррелирует с численностью указанных популяций.

3. Внутритканевая экспрессия Hsp27 и концентрация Hsp27 в асцитической жидкости ассоциируются с клинко-морфологической стадией опухолевого процесса и степенью выраженности эпителиально-мезенхимального фенотипа опухолевых клеток, что определяет диагностическую и прогностическую значимость данного маркера при серозных опухолях яичников.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обеспечена научно обоснованной организацией исследования, применением современных валидированных методов морфологического, иммуногистохимического, цитометрического и биохимического анализа, а также использованием автоматизированных технологий, включая платформу BOND RX и многоцветную проточную цитометрию, что обеспечило воспроизводимость количественной и качественной оценки исследуемых параметров.

Исследование выполнено на сопоставимых по клинко-морфологическим характеристикам группах пациенток с серозными и пограничными опухолями яичников, при соблюдении принципов внутригрупповой однородности и достаточного объёма выборки, что позволило выявить статистически значимые различия и корреляционные взаимосвязи.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были изложены в отчетной документации по результатам реализации гранта Президента МД-2017.2020.7 (руководитель д-р мед. наук, доц. Кайгородова Е. В.), ряд положений докладывался и обсуждался на: международной морфологической научно-

практической конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины», посвящённая 80-летию со дня рождения и 50-летию научно-педагогической деятельности заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, профессора В. А. Шкурпия (Новосибирск, 2020); 25-м Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2021); 10-й Юбилейной международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика» (Москва, 2022); 37-м Европейском конгрессе патологов / European Congress of Pathology (Вена, Австрия, 2025).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры патологической анатомии, кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и отделения общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, 2026).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённого исследования внедрены в образовательный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках реализации дисциплин «Патологическая анатомия» и «Клиническая патологическая анатомия», в тематическом разделе «Злокачественные опухоли». Материалы исследования используются при преподавании морфологических основ опухолевого роста, молекулярных механизмов канцерогенеза, а также диагностических критериев злокачественных опухолей яичников.

Кроме того, полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках дисциплины «Биохимия», в тематическом разделе, посвящённом молекулярным основам опухолевого роста и

биомаркерам злокачественных новообразований. Результаты используются для углублённого изучения молекулярных характеристик серозных опухолей яичников, клеточного состава злокачественного асцита, а также особенностей экспрессии шаперонов Hsp27 и Hsp90 и их связи с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса.

Практическое внедрение результатов исследования осуществлено в деятельности отделения общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Полученные данные используются для совершенствования морфологической диагностики и прогностической стратификации злокачественных опухолей на основе интеграции традиционных гистологических и современных молекулярных критериев.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результаты исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 290 источниками, из которых 281 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 7 таблиц и 38 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично осуществлены формулировка цели и задач исследования, разработка дизайна исследования, подбор клинического материала, а также морфологическая верификация опухолей с учётом современных классификационных подходов. Исследователь самостоятельно провёл анализ гистологических препаратов, выполнил количественную и топографическую оценку экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевом и стромальном компонентах с использованием иммуногистохимического метода. Автор принял непосредственное участие в подготовке и проведении многоцветной проточной цитометрии асцитической жидкости, интерпретации фенотипических характеристик опухолевых клеток, а также в анализе и сопоставлении полученных результатов с клинико-морфологическими характеристиками опухолей. Выполнена статистическая обработка данных, подготовлены таблицы, диаграммы и графические материалы. Лично автором написаны все разделы диссертационной работы, включая литературный обзор, материалы и методы, главы с результатами исследования, обсуждение, выводы и положения, выносимые на защиту. Автор принимал участие в подготовке научных публикаций по теме диссертации, выступал с докладами на конференциях и участвовал в оформлении заявки на изобретение.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, классификация и молекулярные особенности серозных опухолей яичников

1.1.1 Современные эпидемиологические данные и факторы риска рака яичников

Рак яичников (РЯ) остаётся одной из наиболее значимых причин онкологической смертности среди женщин как в России, так и за рубежом. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации по состоянию на 2023 год РЯ занимал девятое место (3,8 %), тогда как по уровню смертности находился на шестой позиции с показателем 6,0 % [7].

В Соединённых Штатах, по данным отчета American Cancer Society, опубликованного в январе 2025 года, РЯ сохраняет пятую позицию среди причин смерти от злокачественных опухолей у женщин. В 2023 году было зарегистрировано 19 710 новых случаев заболевания и 13 270 летальных исходов [287].

Международные данные подчёркивают выраженные географические и этнокультурные различия в распространённости заболевания. Наибольшая заболеваемость РЯ зафиксирована в Северной Европе и США, наименьшая – в Японии. Среди этнических групп лидируют женщины европеоидной расы (12 случаев на 100 000), за ними следуют латиноамериканки (10,3), азиатки (9,2) и афроамериканки (0,4 на 100 000). Тем не менее, уровень смертности от РЯ выше в африканских популяциях [91].

Проблема поздней диагностики остаётся ключевым препятствием в снижении смертности: около 60 % случаев выявляются на III–IV стадиях, при этом пятилетняя выживаемость составляет лишь 42 % и 26 % соответственно [208, 236].

Актуальные данные за 2020–2024 годы, полученные из базы SEER и

доклада WHO Classification of Tumours (5-е издание, 2022) [265, 286], уточняют, что на долю серьезных пограничных опухолей приходится от 5 до 10 % всех опухолей яичников и около 2–3 % среди эпителиальных новообразований. Заболеваемость в этой категории оценивается в 1,5–2,0 случая на 100 000 женщин в год, при среднем возрасте постановки диагноза 40 лет. Пятилетняя выживаемость составляет 98–99 % для локализованных стадий (I–II) при классическом морфологическом варианте и 85–90 % – при микропапиллярном варианте [97].

Таким образом, рак яичников остаётся актуальной онкологической проблемой, характеризующейся высокой смертностью и частым выявлением на поздних стадиях. Эпидемиологические показатели варьируют в зависимости от географического региона, этнической принадлежности и уровня социально-экономического развития. Среди ключевых факторов риска – наличие наследственных мутаций, особенно в генах BRCA1/2, высокая овуляторная нагрузка, пожилой возраст, эндометриоз и метаболические нарушения. В то же время факторы, снижающие частоту овуляций (беременности, грудное вскармливание, применение оральных контрацептивов), ассоциированы с достоверным снижением риска развития заболевания [10, 206]. Углублённое изучение модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов критически важно для разработки эффективных стратегий раннего выявления и профилактики рака яичников.

1.1.2. Гистологические подтипы опухолей яичников: классификация Всемирной организации здравоохранения

Современная классификация опухолей женской репродуктивной системы, представленная в пересмотре ВОЗ 2020 года (5-е издание), основана на сочетании гистогенетических и молекулярно-генетических характеристик неоплазий [286]. В соответствии с гистогенетическим подходом, опухоли яичников подразделяются на четыре основные группы: эпителиальные, стромальные

(опухоли стромы полового тяжа), герминогенные и метастатические.

Молекулярно-интегративный подход имеет особое значение в отношении эпителиальных опухолей и включает классификацию на основании ключевых молекулярных событий, соответствующих гистологическим фенотипам. К данной категории относят: серозные, светлоклеточные, эндометриоидные, муцинозные, серомуцинозные опухоли, опухоли Бреннера, а также редкие карциномы (мезонефральные, недифференцированные и др.).

Пограничные неоплазии выделены в самостоятельную категорию ввиду их уникального молекулярного профиля, отличающегося от инвазивных карцином. К ним относят серозные, светлоклеточные, муцинозные, эндометриоидные пограничные опухоли и опухоли Бреннера.

1.1.3 Особенности серозных опухолей яичников

Серозная карцинома низкой степени злокачественности (СРЯНСЗ)

Серозная карцинома низкой степени злокачественности составляет менее 10 % всех эпителиальных опухолей яичников в США [224, 270]. Диагностика обычно происходит на 10 лет раньше по сравнению с серозной карциномой высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ) [281]. Морфологически опухоль характеризуется мономорфной популяцией малых клеток с умеренной ядерной атипией и низкой митотической активностью. Часто обнаруживаются псаммомные тельца. Паттерны роста включают как неинвазивные (с фенестрированными микропапиллярными структурами), так и инвазивные (компактные гнезда, криброзные, солидные участки с перстневидными клетками).

ИГХ-профиль опухоли включает экспрессию CK7, WT1, Pax8, ER (до 95 % случаев), PR (до 50 %), низкий Ki67 [214]. Считается, что СРЯНСЗ может развиваться как *de novo*, так и путём прогрессии из серозной пограничной опухоли [95]. В 50 % случаев выявляются мутации компонентов MAPK-сигнального пути (KRAS, BRAF, NRAS), реже – PIK3CA, ERBB2, NF1, ERBB3 [28, 167, 185, 194].

Интересны данные Musacchio L. и соавт. (2022), выявившие делеции CDKN2A/B у 20 % пациенток с СРЯНСЗ, что коррелировало с неблагоприятным прогнозом. Хотя BRCA1/2-мутации редко встречаются при СРЯНСЗ, в отдельных клинических случаях они были идентифицированы, что отражает внутритухоловую гетерогенность [58].

Серозная карцинома высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ)

Серозная карцинома высокой степени злокачественности – наиболее агрессивный гистотип рака яичников, на который приходится более 80 % летальных исходов [255]. Гистологически опухоль представлена полиморфными клетками с выраженной атипией, высокой митотической активностью, частыми зонами некроза и солидно-папиллярной архитектоникой. ИГХ-профиль включает экспрессию CK7, WT1, Pax8, ER (в 80 %), PR (в 30 %), p16 (в 60 %), переменную экспрессию D2-40 и calretinin. Характерна aberrantная экспрессия p53, отражающая мутацию TP53 [152, 205, 214].

Согласно фимбриальной теории, СРЯВСЗ развивается из серозных тубарных интраэпителиальных карцином (STIC) в фимбриях маточных труб [115, 262], что подтверждено сходством мутационных профилей STIC и СРЯВСЗ. Ключевым молекулярным событием служит мутация TP53, обнаруживаемая почти в 100 % случаев [72].

Дополнительные механизмы включают дефекты репарации ДНК по типу HRD (около 50 % случаев), мутации BRCA1/2 (15–20 %) [94], а также активацию сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и NOTCH, что ассоциировано с устойчивостью к терапии [202, 257].

Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ)

По данным SEER и IARC, СПОЯ составляют 10–15 % всех серозных опухолей, с пиком заболеваемости в возрасте 30–50 лет [151, 286]. В классификации ВОЗ (2020) выделяют два варианта: конвенциональный (иерархически организованные папиллярные структуры с умеренной атипией) и микропапиллярный (тонкие фиброваскулярно-дефицитные структуры) [286].

Канцерогенез СПОЯ преимущественно ассоциирован с мутациями в BRAF

и KRAS (30–60 %), реже – в ERBB2 (5–10 %) [20, 112]. TP53-мутации отсутствуют, как и признаки грубой хромосомной нестабильности [234], что отличает СПОЯ от СРЯВСЗ.

Таким образом, действующая классификация опухолей яичников по ВОЗ 2020 года опирается на гистогенетическую природу и молекулярные характеристики неоплазий. Среди эпителиальных опухолей ключевое значение принадлежит серозному типу, который подразделяется на карциномы высокой и низкой степени злокачественности, а также пограничные опухоли. СРЯВСЗ характеризуется агрессивным течением, почти универсальной мутацией TP53 и часто ассоциирован с дефектами репарации ДНК. СРЯНСЗ демонстрирует инертное течение и тесную связь с мутациями MAPK-пути. СПОЯ отличаются уникальным профилем, характеризующимся BRAF/KRAS-мутациями и отсутствием TP53-альтераций. Глубокое понимание морфологических и молекулярных особенностей данных подтипов имеет ключевое значение для дифференциальной диагностики и выбора терапевтической тактики.

1.1.4 Типы опухолей яичников: I и II типы (двухпутевая модель канцерогенеза)

Наиболее признанной концепцией патогенеза эпителиальных опухолей яичников (ЭРЯ) на сегодняшний день остаётся двухпутевая модель, предложенная R. J. Kurman и I. E. Shih. Согласно данной модели, эпителиальные опухоли подразделяются на два типа (I и II), которые отличаются по молекулярным механизмам канцерогенеза, клиническому течению и прогнозу [163].

Опухоли типа I характеризуются медленным прогрессированием, как правило, развиваются из предшествующих доброкачественных или пограничных поражений. Эти новообразования чаще всего диагностируются на ранних стадиях, имеют ограниченную агрессивность, низкую чувствительность к химиотерапии и благоприятный прогноз. Морфологически они представлены односторонними

кистозными образованиями с чёткими границами. Предшественниками могут выступать эндометриоз и другие доброкачественные процессы, подвергающиеся малигнизации в процессе накопления соматических мутаций [162, 163, 197].

С молекулярной точки зрения для опухолей типа I характерны стабильный кариотип, отсутствие мутаций TP53 и наличие активирующих мутаций в таких генах, как *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *ERBB2*, *ARID1A*, а также компонентов сигнальных путей RAS-МАРК и PI3K-АКТ [162, 163]. К данному типу относятся серозные карциномы низкой степени злокачественности (СРЯНСЗ), светлоклеточные, муцинозные и переходно-клеточные опухоли [117, 161].

Опухоли типа II отличаются агрессивным клиническим течением, склонностью к быстрому росту и распространению. В отличие от типа I, они не имеют установленных предшественников и развиваются *de novo*, часто обнаруживаются на поздних стадиях с вовлечением брюшины, сальника и кишечной брыжейки [163, 197].

Данные опухоли ассоциированы с высокой смертностью и составляют основной вклад в летальность от рака яичников. Геномная нестабильность – ключевая характеристика опухолей типа II. Почти во всех случаях выявляются мутации TP53, часто встречаются мутации или амплификации *BRCA1/2* и *CCNE1*, а также признаки дефицита репарации ДНК по типу HRD (homologous recombination deficiency) [119, 163]. К данному типу относят серозные карциномы высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ) и недифференцированные опухоли. При этом на долю СРЯВСЗ приходится 70–80 % всех летальных исходов при ЭРЯ [161].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика эпителиальных опухолей яичников I и II типов

Критерий	Тип I опухоли	Тип II опухоли
Происхождение	Из доброкачественных или пограничных предшественников	«De novo», без чётких предшественников
Тип роста	Медленно растущие, ограниченные	Быстрорастущие, агрессивные
Стадия выявления	Чаще I–II стадия	Часто выявляются на III–IV стадиях
Прогноз	Относительно благоприятный	Неблагоприятный
Чувствительность к химиотерапии	Низкая	Высокая (особенно к платине)
Геномная стабильность	Геномно стабильны	Геномно нестабильны
Типичные мутации	KRAS, BRAF, PTEN, ERBB2, ARID1A	TP53, BRCA1/2, CCNE1
Основные сигнальные пути	MAPK, PI3K/AKT	TP53, BRCA/HRD, PI3K/AKT, NOTCH
Гистологические типы	СРЯНСЗ, светлоклеточные, муцинозные, переходноклеточные	СРЯВСЗ, недифференцированные
Ассоциация с эндометриозом	Часто	Редко
Молекулярный патогенез	Последовательность доброкачественное → пограничное → злокачественное	Часто связано с мутациями TP53 на ранней стадии
Основные морфологические особенности	Кистозные образования, псаммомные тельца, низкая атипия	Солидные, папиллярные поля, высокая митотическая активность, выраженная атипия

Таким образом, двухпутевая модель канцерогенеза яичников подчёркивает принципиальные различия между опухолями типа I и типа II по происхождению,

молекулярным особенностям и клиническому поведению. Опухоли типа I развиваются медленно, возникают на фоне предшествующих доброкачественных или пограничных поражений и имеют ограниченный потенциал злокачественного роста. В противоположность им, опухоли типа II обладают высокой агрессивностью, развиваются *de novo*, ассоциированы с TP53-мутациями и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Эта модель имеет ключевое значение для понимания патогенеза, ранней диагностики и индивидуализации терапии различных подтипов рака яичников.

1.1.5 Диагностика и стадирование рака яичников

Диагностика рака яичников (РЯ) на доклинических стадиях остаётся серьёзной проблемой современной гинекологической онкологии. Это связано как с бессимптомным и малоспецифичным течением заболевания, так и с высокой вероятностью диагностических ошибок. Часто РЯ ошибочно интерпретируется как урологическая, гастроэнтерологическая или доброкачественная гинекологическая патология, что обусловлено сходством клинических проявлений [209].

Скрининг рака яичников, в отличие от ряда других злокачественных новообразований, требует инвазивной верификации результатов, поэтому для его клинического применения необходима высокая прогностическая ценность положительного результата ($PPV \geq 10\%$). Это, в свою очередь, предполагает чувствительность скрининга выше 75 % и специфичность свыше 99,6 % [73, 197].

Наиболее изученными методами скрининга являются трансвагинальная ультразвукография (ТВУЗИ) и определение уровня онкомаркера СА125 [197]. Однако масштабное исследование PLCO не продемонстрировало значимого снижения смертности от РЯ при использовании данных методов. Более того, ложноположительные результаты у 10 % участниц привели к ненужным хирургическим вмешательствам с сопутствующими осложнениями [80]. Особенно важно, что комбинация СА125 и ТВУЗИ оказалась малочувствительной к

наиболее летальному подтипу – серозной карциноме высокой степени злокачественности.

Результаты PLCO стимулировали разработку более избирательных алгоритмов, таких как ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), основанный на динамической оценке уровня СА125 с учётом индивидуальных изменений во времени. Повышение уровня СА125 служило основанием для проведения ТВУЗИ, а патологические находки – для хирургической оценки. Применение ROCA в исследовании UKSTOCS продемонстрировало снижение смертности на 20 % (при исключении запущенных случаев и перитонеального рака), однако требуются дополнительные исследования для статистического подтверждения этих данных [197, 207].

СА125 представляет собой высокомолекулярный гликопротеин (MUC16), секретируемый целомическим и мюллеровым эпителием. Его повышение наблюдается только у 50–60 % пациенток с РЯ на ранней стадии, в то время как на поздних стадиях чувствительность достигает > 90 % [73, 183]. При этом специфичность невысока (73–77 %), а повышение уровня может быть обусловлено широким спектром доброкачественных и злокачественных состояний, включая эндометриоз, беременность, миому матки, воспалительные заболевания, рак поджелудочной железы и др. [183].

Альтернативный биомаркер HE4 (человеческий эпидидимальный белок 4), в отличие от СА125, реже повышается при доброкачественных гинекологических патологиях. HE4 сверхэкспрессирован примерно у 70 % больных РЯ, и его определение демонстрирует специфичность 96 % и чувствительность около 67 % [183, 209]. Однако, как и СА125, он не является строго специфичным: его уровень может повышаться при других злокачественных опухолях, включая рак эндометрия, лёгкого, молочной железы и мезотелиому [70].

С целью повышения диагностической эффективности были разработаны многокомпонентные модели:

OVA1 – индекс, включающий СА125, трансферрин, транстретин, β 2-микроглобулин и аполипопротеин А1. Его чувствительность достигает 92 %,

отрицательная прогностическая ценность – 97 % [55, 279].

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – индекс, основанный на уровнях СА125, НЕ4 и менопаузальном статусе. Он демонстрирует чувствительность 90 %, специфичность 91 % и PPV \approx 10 % [70, 183].

Стадирование рака яичников

Классификация FIGO, пересмотренная в 2014 году, разделяет РЯ на четыре стадии в зависимости от анатомического распространения [91, 113]:

I стадия – опухоль ограничена одним или обоими яичниками, без или с минимальными признаками распространения (IA–IC3).

II стадия – опухоль с вовлечением матки, маточных труб или других тазовых структур (IIA–IIB).

III стадия – наличие перитонеальных метастазов за пределами таза или метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (IIIA–IIIC).

IV стадия – отдалённые метастазы (IVA – плевральный выпот, IVB – паренхиматозные метастазы).

Гистопатологическая верификация проводится на основании хирургического материала (яичник, фаллопиева труба, брюшина) [91].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в понимании биомаркеров рака яичников, надёжных и широко применяемых методов ранней диагностики заболевания до сих пор не существует. Стандартизованные скрининговые тесты, такие как ТВУЗИ и СА125, демонстрируют ограниченную чувствительность, особенно в отношении агрессивных подтипов опухоли. Перспективными являются алгоритмы многомаркерной оценки риска (ROCA, ROMA), а также объединённые биохимические панели. Актуальная классификация FIGO обеспечивает точное стадирование заболевания, что критически важно для определения прогноза и тактики лечения.

1.1.6 Механизмы опухолевой прогрессии при раке яичников

Опухолевое прогрессирование при раке яичников представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, включающий как классические этапы канцерогенеза, так и специфические особенности, характерные для серозных и других подтипов эпителиальных неоплазий. Несмотря на гистологическое и молекулярное разнообразие, основные механизмы прогрессии подчиняются универсальным биологическим закономерностям и включают накопление генетических и эпигенетических нарушений, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), формирование опухолевого микроокружения (ТМЕ), ангио- и лимфангиогенез, а также локальное и отдалённое метастазирование, преимущественно в форме перитонеального канцероматоза.

В дополнение к соматическим мутациям, ключевую роль в опухолевой прогрессии играют эпигенетические альтерации – наследуемые изменения экспрессии генов, не затрагивающие последовательность ДНК. К основным эпигенетическим событиям при раке яичников относят гиперметилирование промоторов генов-супрессоров, глобальную гипометиляцию ДНК, патологические модификации гистонов и нарушение экспрессии некодирующих РНК [179].

Наиболее изученные эпигенетические нарушения включают гиперметилирование регуляторных участков генов BRCA1, RASSF1A, CDH1, MLH1, приводящее к нарушению механизмов гомологичной репарации, апоптоза и повышению устойчивости к химиотерапии. Глобальная гипометиляция, особенно в повторяющихся участках LINE-1 и Alu-элементах, ассоциирована с активацией ретротранспозонов, развитием геномной нестабильности и нарушением транскрипционного контроля, включая гиперэкспрессию MYC. Установлена корреляция между гипометилированием LINE-1 и мутациями TP53, а также повышенной химиорезистентностью вследствие клональной селекции [179, 269].

К дополнительным механизмам эпигенетической регуляции относят

патологические модификации гистонов, в частности деацетилирование под действием гистондеацетилаз (HDAC) и метилирование остатков лизина на гистонах H3 и H27. Это приводит к инактивации опухоль-супрессорных генов, таких как ARHI и DAB2IP, способствует нарастанию геномной нестабильности и развитию лекарственной устойчивости [39, 182].

Значительное внимание уделяется роли некодирующих РНК (нкРНК), включая микроРНК (miRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA) и кольцевые РНК (circRNA), в регуляции клеточной пролиферации, ЭМП, метастазирования и химиорезистентности. Эти молекулы оказывают влияние на регуляторные цепи, контролирующие инвазию, ангиогенез, иммуносупрессию и стволовость опухолевых клеток [280].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой ключевой механизм инвазии и метастазирования, сопровождающийся утратой межклеточных контактов и приобретением мезенхимальных свойств. В опухолях яичников ЭМП характеризуется снижением экспрессии E-кадгерина и активацией N-кадгерина, способствуя клеточной диссоциации и приобретению миграционного фенотипа [254].

Реализация ЭМП инициирует формирование сфероидов – трёхмерных клеточных агрегатов, играющих важную роль в диссеминации опухоли по брюшной полости. Эти структуры формируются либо в результате агрегации одиночных опухолевых клеток, обладающих стволовыми свойствами, либо путём отсеивания пластов опухолевых клеток от первичной массы [191]. Сфероиды устойчивы к апоптозу, гипоксии и воздействию цитостатиков, что делает их ключевыми единицами перитонеального канцероматоза.

До 70 % пациенток с впервые диагностированным раком яичников уже имеют перитонеальные импланты, преимущественно на сальнике, брюшине и петлях кишечника [143, 274]. Сфероидообразование регулируется молекулярным взаимодействием между поверхностными рецепторами опухолевых клеток – CD44, MUC16 (CA125), β 1-интегрином и фибронектином (FN1) [241].

Состав сфероидов гетерогенен: в них присутствуют опухолевые клетки

(1–8 % от клеточного состава асцита), а также опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF), макрофаги M2-фенотипа, T-лимфоциты и мезенхимальные клетки [18, 243].

Прикрепление сфероидов к мезотелию сопровождается экспрессией металлопротеиназ (ММП), разрушающих внеклеточный матрикс и способствующих инвазии в подлежащие ткани [69]. Опухолевые экзосомы, содержащие белки, РНК и микроРНК, способствуют индукции мезотелиально-мезенхимального перехода (ММП), ремоделированию перитонеального микроокружения, хеморезистентности и неоангиогенезу [176].

Ангиогенез играет критическую роль в прогрессии заболевания, обеспечивая рост опухоли, инвазию и метастатическое распространение. Главным индуктором ангиогенеза является VEGF, взаимодействующий с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, с привлечением дополнительных факторов – FGF, Ang1/2 и MMP [29]. Генетические (RAS-мутации, инактивация TP53) и эпигенетические изменения (гиперметилование TIMP3, дисрегуляция miR-126) способствуют активации неоангиогенеза [54].

Лимфангиогенез, активируемый VEGF-C и VEGF-D через VEGFR-3, способствует формированию лимфатических сосудов и метастазированию в лимфатические узлы. Его эпигенетическая регуляция осуществляется посредством микроРНК и гистоновых модификаций [25].

Отдельное место в прогрессии занимает опухолевое микроокружение (TME), включающее иммунные и стромальные клетки, внеклеточный матрикс и сигнальные молекулы. Оно определяет инвазивность, метастатический потенциал и чувствительность опухоли к терапии. Основные клеточные компоненты TME – CAF, TAM, MDSC, Treg и NK-клетки. Последние подвергаются функциональному подавлению в условиях гипоксии и метаболических сдвигов, но при наличии IL-2 и IL-15 могут активироваться и усиливать противоопухолевый иммунитет [200]. Неклеточные компоненты, включая IL-6, TNF- α , VEGF, TGF- β , а также хемокины CXCL12, CCL2 и CXCL8, играют ключевую роль в регуляции воспаления, ангиогенеза и иммунной толерантности

[48, 62, 275].

Таким образом, опухолевое прогрессирование при раке яичников обусловлено совокупным действием молекулярных, эпигенетических, клеточных и микросредовых механизмов. Эпигенетические нарушения, такие как гиперметилирование, гипометилирование и модификации гистонов, играют критическую роль в утрате контроля над клеточной пролиферацией и репарацией ДНК. Эпителиально-мезенхимальный переход, сфероидообразование и перитонеальный канцероматоз обеспечивают метастатическое распространение. Неоангиогенез и лимфангиогенез способствуют росту и диссеминации опухоли, а опухолевое микроокружение поддерживает иммуносупрессивные и инвазивные свойства опухоли. Глубокое понимание этих процессов открывает перспективы для разработки новых подходов к диагностике и таргетной терапии эпителиальных опухолей яичников.

1.2 Опухолевые стволовые клетки и эпителиально-мезенхимальный переход

1.2.1 Фенотипические и молекулярные маркеры опухолевых стволовых клеток

Современная теория опухолевых стволовых клеток (ОСК) постулирует, что именно эти клетки ответственны за процессы самообновления, инициацию опухолевого роста, развитие метастазов и формирование лекарственной устойчивости. ОСК способны к симметричному и асимметричному делению с последующей дифференцировкой субпопуляций опухолевых клеток, что обуславливает как фенотипическую, так и функциональную гетерогенность новообразований [21].

Несмотря на активное исследование данной популяции, до настоящего времени не существует универсального маркера, позволяющего с высокой точностью идентифицировать опухолевую клетку как стволовую. Вместо этого

предложен ряд поверхностных и внутриклеточных маркеров, экспрессия которых в совокупности может указывать на наличие стволовых свойств у клеток. Наиболее изученные молекулярные и фенотипические маркеры ОСК при раке яичников приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Маркеры опухолевой стволовости клеток при раке яичников

Маркер	Характеристика
CD133 (Prominin-1)	Гликозилированный трансмембранный белок; участвует в прогрессии опухоли и формировании химиорезистентности [17, 220].
CD44	Рецептор гиалуроновой кислоты; участвует в миграции, инвазии и ЭМП. Особенно важна изоформа CD44v [287].
CD24	Лиганд Р-селектина; способствует активации PI3K/Akt и NF-κB путей, индуцирует ЭМП [287].
ALDH1	Фермент альдегиддегидрогеназа, повышенная активность которого ассоциирована с наличием ОСК и плохим прогнозом [24, 71].
EpCAM	Кальций-независимая молекула адгезии; EpCAM+ клетки обладают высоким опухолевым потенциалом [212, 269].
CXCR4	Рецептор хемокина CXCL12; ассоциирован с инвазией и перитонеальным метастазированием [63, 153].
MyD88	Цитозольный адаптерный белок; участвует в передаче сигнала от TLR4 и формировании воспалительного микроокружения [256].
CD117 (c-Kit)	Рецептор тирозинкиназы; регулирует пролиферацию и выживаемость ОСК [140].
NANOG, SOX2, OCT4	Транскрипционные факторы, регулирующие плюрипотентность и самообновление, гиперэкспрессия которых коррелирует с агрессивностью опухоли и устойчивостью к терапии [158, 215, 237].

Данные литературы и исследования асцитической жидкости пациентов с раком яичника подтверждают гетерогенность опухолевых популяций и наличие гибридных клеток с признаками стволовости и ЭМП. С помощью многоцветной проточной цитометрии были идентифицированы следующие фенотипы: EpCAM⁺CD45⁻CD44⁺CD24⁺CD133^{+/-}, а также EpCAM⁺CD45⁺CD44⁺CD24^{+/-}CD133^{+/-}N-cadherin⁺, количество которых

положительно коррелирует с индексом канцероматоза [8,9]. Фенотипы двойной или тройной позитивности, такие как CD133⁺ALDH⁺, CD44⁺CD117⁺, EpCAM⁺, продемонстрировали повышенный туморогенный потенциал и устойчивость к терапии в доклинических исследованиях [23, 140, 190].

Помимо уже известных белков-маркеров, на основе анализа экспрессии генов в популяциях РСК были предложены новые потенциальные биомаркеры: LCP2, FCGR3A, COL1A1, COL1A2, MT-CYB, CCT5 и PAPPA, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при серозной карциноме [141].

Фундаментальное значение в изучении связи между ЭМП и стволовостью имеет работа Mani S. A. и соавт. (2008), в которой на моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что активация ЭМП с помощью транскрипционных факторов Snail, Twist и TGF- β -индукции приводит к приобретению стволовых свойств, экспрессии плюрипотентных факторов (Nanog, Sox2, Oct4), снижению уровня микроРНК семейства miR-200 и формированию туморогенных клеток, способных к опухолеинициации в иммунодефицитных животных [254].

1.2.2 Роль эпителиально-мезенхимального перехода в инвазии, метастазировании и химиорезистентности

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой ключевой процесс злокачественного прогрессирования, в ходе которого эпителиальные клетки теряют полярность и межклеточную адгезию, приобретая мезенхимальный, более подвижный и инвазивный фенотип. Это позволяет опухолевым клеткам отделяться от базальной мембраны и проникать в окружающие ткани, способствуя инвазии и метастазированию [239].

Эпителиальные клетки формируют плотные клеточные пласты благодаря межклеточным соединениям – десмосомам, плотным и адгезивным контактам. Эти структуры обеспечивают когезивное поведение клеток и ограничивают их подвижность в пределах эпителия. При активации ЭМП происходит подавление ключевых молекул эпителиальной адгезии, прежде всего E-кадгерина, за счёт

действия транскрипционных репрессоров Snail [267], Slug [266], Zeb1 [68] и Twist [41]. Кроме того, Snail и Slug репрессируют экспрессию клаудинов, нарушая структуру плотных контактов [225, 268].

Молекулярной основой ЭМП являются сигнальные каскады, запускаемые в ответ на взаимодействие трансформирующего фактора роста β (TGF- β) с рецепторами TGFBR2 и TGFBR1. Классическим считается Smad-зависимый путь: после фосфорилирования Smad2/3 формируется комплекс со Smad4, транслоцирующийся в ядро. Кроме того, активны Smad-независимые пути, включая Wnt/ β -катенин, PI3K/Akt, MAPK, Ras, а также JNK и ERK [12, 253]. Все эти каскады активируют транскрипционные факторы Twist, SNAIL, ZEB и LEF-1, что приводит к ремоделированию цитоскелета, потере адгезии и приобретению инвазивности.

Важную роль в регуляции ЭМП играют микроРНК. Семейство miR-200 является ингибитором ЭМП за счёт подавления экспрессии ZEB1/2, Snail и других репрессоров E-кадгерина [98, 177]. Напротив, miR-9 и miR-103/107 активируют ЭМП, способствуя снижению уровня E-кадгерина и повышая инвазивный потенциал опухоли [264]. miR-34a, регулируемая p53, ингибирует TGF- β -сигналинг и тем самым подавляет ЭМП и метастазирование [180, 213]. Также установлено участие miRNA в регуляции путей Wnt/ β -катенин и Notch, участвующих в контроле пролиферации и миграции опухолевых клеток [264].

Эпителиально-мезенхимальный переход оказывает значительное влияние на развитие химиорезистентности при раке яичников. Одним из механизмов является подавление апоптоза и снижение чувствительности к препаратам за счёт экспрессии мезенхимальных белков, таких как N-кадгерин, фибронектин и виментин [226]. Кроме того, в клетках с признаками ЭМП активируются белки семейства ABC-транспортеров – MDR1 (P-gp) и ABCG2, что способствует эффлюксу химиотерапевтических агентов и снижению их цитотоксичности [76].

Обзор Н. Zheng и Y. Kang подчёркивает, что сигнальные пути, ассоциированные с ЭМП (TGF- β , PI3K/Akt, Wnt/ β -катенин, Notch), играют

критическую роль в формировании устойчивости к препаратам платины и таксанам, стимулируя экспрессию Snail, Slug и Twist [290].

Эпителиально-мезенхимальный переход также способствует образованию опухолевых стволовых клеток (ОСК), что подтверждает тесную взаимосвязь этих процессов. ОСК характеризуются высокой способностью к самообновлению, пластичностью и резистентностью к терапии [35].

В заключение следует подчеркнуть, что ЭМП и популяции опухолевых стволовых клеток формируют основу для опухолевой пластичности, инвазии, метастазирования и лекарственной устойчивости при раке яичников. Дальнейшее исследование этих процессов, а также сигнальных путей, регулирующих ЭМП и стволовость, открывает перспективы для индивидуализации терапии и разработки таргетных подходов, направленных на преодоление химиорезистентности. Использование панелей биомаркеров, основанных на экспрессии маркеров стволовости и признаков ЭМП, может существенно улучшить прогностические модели и клиническое ведение больных.

1.3 Асцитическая жидкость при серозных опухолях яичников

1.3.1 Формирование и состав асцита: клеточный и белковый профиль

В настоящее время не существует единой позиции, всесторонне раскрывающей патогенез развития злокачественного асцита, однако, ведущим механизмом является обструкция лимфатических путей опухолью, приводящая к повышению давления в лимфатической системе с последующей экстравазацией лимфатической плазмы [118, 160]. Однако, данная концепция не нашла подтверждения в модельных исследованиях, где было показано, что асцит может развиваться и без лимфатической обструкции [92].

Другим важным механизмом формирования асцита является повышение сосудистой проницаемости брюшины и сальника под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как VEGF, TNF- α , IL-6 и IL-8,

секретируемых опухолевыми клетками. Это способствует выходу плазмы в брюшную полость и накоплению в ней белков [173]. Гипопротеинемия, в том числе снижение уровня сывороточного альбумина, обусловленное системным воспалительным ответом и повышенной сосудистой проницаемостью, также является дополнительным фактором развития асцита [33].

Злокачественный асцит представляет собой сложную биологическую среду, включающую как клеточные, так и неклеточные компоненты, взаимодействие которых способствует прогрессии опухоли, иммуносупрессии и развитию химиорезистентности [170]. Клеточный компонент включает как единичные опухолевые клетки, так и трехмерные опухолевые сфероиды. Кроме того, в асците присутствуют стромальные клетки: фибробласты, воспалительные клетки и эндотелиальные клетки. Неклеточный компонент представлен широким спектром цитокинов, белков, липидов и метаболитов [20, 159].

Клеточный профиль злокачественного асцита был подробно охарактеризован в исследовании Izar и соавт. (2020), в котором с помощью scRNA-seq было проанализировано более 11 тысяч клеток из асцитической жидкости пациентов с СРЯВСЗ. Было выделено 18 кластеров клеток, включая эпителиальные (EPCAM+), макрофаги (CD14+, CD163+), CAFs (PDPN+, THY1+), дендритные клетки (CD1C+, CD83+), В- и Т-лимфоциты, а также эритроциты. Среди опухолевых клеток были идентифицированы подтипы с экспрессией стволовых и мезенхимальных маркеров (ALDH1A3, CD133, FN1), а также экспрессией рецептора AXL и его лиганда GAS6, ассоциированных с лекарственной устойчивостью [18].

Неклеточный компонент асцитической жидкости включает цитокины и факторы роста, способствующие опухолевой прогрессии. MUC16 (CA125) участвует в росте и метастазировании, а также защищает опухолевые клетки от NK-клеток [188, 189]. EGFR регулирует пролиферацию и инвазию, снижает экспрессию E-кадгерина, участвуя в ЭМП [34, 75, 244]. IL-6 ассоциирован с плохим прогнозом, ангиогенезом, инвазией и химиорезистентностью [64, 199].

IL-8 усиливает инвазию и ангиогенез [40, 150]. IL-10 способствует ускользанию опухоли от иммунного надзора и устойчивости к апоптозу [176].

Лизофосфатидная кислота (LPA) усиливает экспрессию VEGF и IL-6/IL-8, а также нарушает клеточную адгезию [168, 169]. uPA участвует в деградации ВКМ и способствует адгезии, миграции и пролиферации опухолевых клеток [51, 135]. VEGF индуцирует рост опухоли, асцит и снижает экспрессию клаудина-5, нарушая целостность сосудов [282, 289].

Протеомные и метаболомные исследования показали, что злокачественный асцит содержит сотни уникальных белков и метаболитов, связанных с межклеточной коммуникацией и опухолевой агрессией [221]. Кук и соавт. (2009) выявили белки CLU, IGFBP2, S100A8/9 и FN1 как потенциальные биомаркеры асцита при РЯ [178]. Геномное профилирование цтДНК в асцитической жидкости продемонстрировало высокую степень совпадения мутационного профиля с опухолевой тканью, включая мутации TP53, BRCA1/2, KRAS и PIK3CA, что подтверждает диагностический потенциал асцитической жидкости как неинвазивного источника для молекулярного анализа [56].

1.3.2 Популяции гибридных/атипичных клеток в асцитической жидкости

Исследование С. О. Генинг и соавт. (2021), в котором изучались популяции стволовых клеток в асците, показало, что 95,5 % стволовых клеток имеют фенотип CD44+/CD133-, а 4,5 % – CD44-/CD133+. Минорная популяция CD44+/CD133+ клеток составляла около 0,2 % [8]. В других исследованиях показано, что клетки асцита с высоким уровнем экспрессии CD44 и CD133 обладают высоким потенциалом к самообновлению и пролиферации [93, 136, 138]. Коэкспрессия CD133 и CD44, а также экспрессия этих маркеров по отдельности, была максимальной в опухолевых клетках из асцита по сравнению с тканью первичной опухоли и метастазами. При этом экспрессия маркеров CD97,

CD104, CD107a, CD121a и CD307c была значительно выше в CD133+CD44+ клетках асцита [17].

В работе M. Jäger и соавт. (2012) при двойном окрашивании цитоспин-образцов асцитической жидкости обнаружены CD133+/EpCAM+ клетки у всех обследованных пациенток [144]. Помимо классических опухолевых клеток, маркеры стволовости экспрессируются также гибридными клетками. В работе M. Z. Akhter и соавт. (2018) описана высокоинвазивная популяция EpCAM+CD45+ клеток с признаками стволовости (CD133+, CD117+CD44+), предположительно формирующаяся за счёт нарушения регуляции тканеспецифических стволовых клеток [19].

Сходные данные представлены в работах Е. В. Кайгородовой и соавт. (2020, 2021, 2022), в которых выявлена выраженная гетерогенность EpCAM+ популяций в асците больных раком яичников, в том числе наличие гибридных EpCAM+CD45+ клеток с признаками стволовости. Было также установлено, что их количество положительно коррелирует с индексом распространенности канцероматоза [1, 4, 5]. В обзорной работе (2022) описаны теории происхождения гибридных опухолевых клеток, включая SAML (атипичные гибридные клетки, похожие на макрофаги) и СНС (циркулирующие гибридные клетки), предлагаемые в качестве биомаркеров опухолевого процесса [139].

1.3.3 Диагностическое и прогностическое значение анализа асцита

Объёмное исследование Ayhan A. и соавт. (2007), включавшее 372 пациентки с РЯ, показало, что асцит является маркером биологической агрессивности опухоли. Частота асцита возрастала от 16,7 % на I–II стадиях до 46,3 % на III–IV стадиях. Медиана общей выживаемости составила: без асцита – 3,8 года; при объёме < 5000 мл – 2,3 года; при объёме > 5000 мл – 1,5 года [33].

В ретроспективном анализе 191 случая Krugmann J. и соавт. (2019), злокачественный асцит был выявлен в 94,2 % случаев, причём у 70,1 % пациентов была диагностирована СРЯВСЗ [171]. Исследование Szender J. B. и соавт. (2017) с

участием 685 пациенток показало, что каждый литр асцита увеличивает риск прогрессии на 12 % и снижает общую выживаемость. При объёме > 2 000 мл медиана выживаемости составила 27,7 мес. против 42,9 мес. при меньшем объёме [145]. В работе Puls L. E. и соавт. (1996) пятилетняя выживаемость при наличии асцита составила 5 % против 45 % при его отсутствии ($p = 0,0001$) [258].

Асцитическая жидкость при РЯ представляет собой уникальный источник опухолевого материала и биомаркеров, отражающих гетерогенность опухоли и её эволюцию. Изучение её клеточного, цитокинового и генетического состава может быть использовано для мониторинга эффективности лечения, оценки прогноза и персонализации терапии [6].

Таким образом, асцитическая жидкость при серозных опухолях яичников представляет собой сложную биологическую нишу, активно вовлечённую в опухолевую прогрессию. Её формирование обусловлено сочетанием лимфатической обструкции, повышенной сосудистой проницаемости под действием провоспалительных цитокинов (VEGF, IL-6, IL-8) и гипопротеинемией. Асцит содержит как опухолевые клетки и их сфероиды, так и элементы микроокружения – фибробласты, иммунные клетки, внеклеточные везикулы и широкий спектр белков и метаболитов.

Особый интерес представляют гибридные и атипичные популяции опухолевых клеток (например, EpCAM⁺CD45⁺ с признаками стволовости), количество которых коррелирует с индексом канцероматоза. Они участвуют в перитонеальной диссеминации, обладают высоким инвазивным и химиорезистентным потенциалом и представляют интерес как потенциальные биомаркеры.

Асцит ассоциирован с неблагоприятным прогнозом: увеличение его объёма сопровождается снижением общей выживаемости и повышенным риском прогрессирования. Современные данные свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности анализа клеточного, цитокинового и молекулярного состава асцитической жидкости. Она может использоваться как

альтернатива инвазивной биопсии, особенно в условиях распространённого опухолевого процесса.

Таким образом, асцитическая жидкость при РЯ – это не просто следствие прогрессии заболевания, а активный компонент опухолевого процесса, отражающий сложные взаимодействия между опухолью и её микроокружением. Её исследование имеет важное значение для диагностики, стратификации риска и подбора индивидуализированной терапии.

1.4 Белки теплового шока (Hsp – heat shock proteins)

1.4.1 Общая характеристика Hsp: классификация, биохимические свойства, функции

История изучения белков теплового шока началась в 1962 году, когда итальянский учёный Ферруччо Ритосса случайно обнаружил у мошек рода *Drosophila* необычную клеточную реакцию на повышение температуры – в хромосомах возникали «пуфы», свидетельствовавшие об активации генов. Это явление позже назвали «тепловым шоком», а синтезируемые при нём белки – белками теплового шока. В 1970-х годах было установлено, что Hsp консервативны у всех живых организмов – от бактерий до человека, что подчёркивало их фундаментальную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Ключевой прорыв произошёл в 1987 году, когда Джон Эллис ввёл термин «молекулярные шапероны», обозначив их роль в фолдинге белков и предотвращении агрегации денатурированных молекул. В 1990-х годах были открыты кошапероны (например, HSP40) и описана работа «шаперонной машины» в комплексе с HSP70, раскрывающей механизмы защиты клеток от стрессов. В начале 2000-х внимание исследователей сместилось к клиническим аспектам: HSP60 связали с аутоиммунными заболеваниями, а HSP90 – с онкогенезом, поскольку они стабилизируют мутантные онкобелки. Современные исследования сосредоточены на роли Hsp в формировании «шаперома» –

динамической сети шаперонов, кофакторов и клиентских белков, регулирующих протеостаз. На сегодняшний день ингибиторы HSP90 (например, 17-AAG) проходят клинические испытания в онкологии, а HSP70 рассматривается как потенциальная мишень для преодоления лекарственной устойчивости [9, 112, 227].

К основным функциям Hsp относятся: биосинтез, созревание, деградация белков, их транспорт через мембраны, сборка белковых комплексов и обеспечение конформационной активности ферментов, рецепторов и транскрипционных факторов [100, 230]. В последние годы особое внимание привлекает иммуномодулирующая роль Hsp, особенно HSP70. В работе Asea A. и соавт. (2000) показано, что HSP70 способна стимулировать продукцию цитокинов по CD14-зависимому пути, демонстрируя двойную роль – как шаперона и провоспалительного медиатора, активирующего клетки моноцитарного ряда через TLR-рецепторы [130].

Hsp также участвуют в регуляции апоптоза, действуя на нескольких уровнях. Известны три основных сигнальных пути апоптоза: рецепторный (TNF/Fas-зависимый), p53-опосредованный и митохондриальный. Кроме них, описаны альтернативные каскады – псевдоректорный (индуцируемый NK- и T-клетками), ретикулярный (активация каспаз вследствие нарушения функции ЭПР). Эти пути могут сходиться на уровне эффекторных каспаз. Hsp способны ингибировать апоптоз, предотвращая активацию ключевых его компонентов. Так, HSP70 препятствует связыванию прокаспазы-9 с апоптосомой Araf-1 [103], а HSP27, HSP70 и HSP90 в совокупности обеспечивают антиапоптотическую защиту в стрессовых условиях [30].

Классификация Hsp основана на молекулярной массе (в кДа) и структурной гомологии. Выделяют крупные семейства Hsp: Hsp110 (HspH), Hsp90 (HspC), Hsp70 (HspA), Hsp60/Hsp10 (HspD/E), Hsp40 (DNAJ), а также малые Hsp (HspB), молекулярная масса которых варьирует от 20 до 27 кДа.

1.4.2. Участие HSP в канцерогенезе

В последнее время накапливается всё больше данных, подчеркивающих важную роль некоторых Hsp в возникновении и прогрессировании опухолевого процесса. Среди механизмов участия Hsp в канцерогенезе особого внимания заслуживают подавление апоптоза опухолевых клеток, участие в опухолевом сигналинге и пролиферации клеток, а также роль Hsp в опухолевом ангиогенезе и процессе инвазии. Крупный метанализ, посвященный детекции hsp 110, 90, 70, и 60, проведенный Li-gong Yan и соавт. показал, что белки теплового шока широко экспрессируются в различных типах опухолей. Исследования выявили положительные корреляционные связи между коэкспрессией различных Hsp в опухолях различных первичных локализаций [59].

Hsp27, Hsp70 и Hsp90 стабилизируют сверхэкспрессированные или мутантные опухолевые белки, обеспечивая пролиферацию и поддерживая опухолевый гомеостаз за счёт предотвращения мисфолдинга и агрегации онкопротеинов, критически важных для выживания опухоли [262]. Hsp27 блокирует Fas-, TNF α - и TRAIL-опосредованные сигнальные пути, ингибируя апоптоз [45]. Hsp70 и HSP27 подавляют высвобождение цитохрома c и JNK-сигналинг, предотвращая митохондриальный апоптоз и повышая устойчивость к химиотерапии [36, 111].

HSP90 участвует в опухолевом сигналинге и пролиферации, стабилизируя и активируя тирозинкиназы и серин/треонинкиназы, включая EGFR, HER2 и АКТ [246]. Также HSP способствуют ангиогенезу путём модуляции VEGF, HIF-1 α и MMP, усиливая инвазию опухоли [273].

Уровень экспрессии Hsp27, Hsp60, Hsp70 и Hsp90 положительно коррелирует с инвазией и метастазированием опухолей. Это связано с ремоделированием опухолевых сигнальных путей и адаптацией клеток к стрессу [149, 251, 272].

1.4.3 Hsp как биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени

Белки теплового шока (HSP) играют ключевую роль в канцерогенезе и опухолевой прогрессии, что делает их перспективными диагностическими, прогностическими и терапевтическими мишенями. Повышенная экспрессия HSP выявляется в различных злокачественных опухолях и ассоциируется с высокой агрессивностью, метастатическим потенциалом и устойчивостью к терапии [196].

Из-за участия Hsp в фолдинге и стабилизации мутантных и дефектных белков, их экспрессия существенно возрастает в опухолевых клетках [109]. Среди всех Hsp наибольшее внимание привлекает Hsp90 – шаперон, участвующий в активации онкогенных белков, включая p53, АКТ, HER2/ERBB2, BCR-ABL и RAF1. Более 20 его ингибиторов находятся на разных стадиях клинической разработки [181, 235].

Hsp90-ингибиторы, такие как 17-DMAG (алвеспимицин), показали обнадеживающие результаты в клинических испытаниях [15]. Одновременно, HSPgp96 и HSP70 исследуются как адъюванты в противоопухолевых вакцинах, направленных на активацию специфического Т-клеточного ответа [74, 279].

Hsp70, действующий как ко-шаперон Hsp90, участвует в регуляции апоптоза, стабилизации лизосомальных мембран и подавлении образования DISC-комплекса. Его гиперэкспрессия способствует выживанию опухолевых клеток и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [104, 249, 250]. Снижение активности HSP70 уменьшает инвазивность и метастатический потенциал опухоли [278].

Иммуногенные свойства Hsp70 связаны с его способностью связывать опухолевые антигены и стимулировать CD8⁺-Т-клеточный ответ [108]. eHsp70 участвует в регуляции врождённого и адаптивного иммунитета, активируя Т-регуляторные клетки и антиген-презентирующие клетки [128]. Также показано, что Hsp70-содержащие экзосомы индуцируют иммуноподавление через активацию MDSCs и продукцию IL-6 [78]. Эти свойства делают Hsp70

потенциальной мишенью как для химиотерапии, так и иммунотерапии [46, 99, 129, 283].

Hsp60 (HSPD1), локализующийся в экзосомах, также рассматривается как маркер и мишень терапии. Его гиперэкспрессия выявлена при гепатоцеллюлярной карциноме и раке лёгких [126]. Ингибиторы Hsp60 демонстрируют проапоптотические эффекты в экспериментальных моделях [175].

HSP gp96 (GRP94) регулирует выживание опухолевых клеток, взаимодействуя с HER2, интегринами и TLR, а также способствует антигенной презентации [57, 184]. Gp96 активирует специфический противоопухолевый иммунитет и продемонстрировал эффективность в клинических исследованиях [218].

Hsp27 (HSPB1), не обладающий АТФ-связывающей активностью, также представляет интерес как прогностический маркер. Его повышенная экспрессия обнаружена при агрессивных формах рака молочной железы, яичников, мозга и простаты [102, 110, 262]. Однако отсутствие АТФ-связывающего домена затрудняет разработку его селективных ингибиторов [248].

1.4.4 Секреция Hsp во внеклеточное пространство и роль в опухолевой микросреде

Внеклеточное пространство (внеклеточный матрикс, ВКМ) представляет собой высокоорганизованный комплекс макромолекул, обеспечивающий не только структурную и механическую поддержку клеток, но и активно участвующий в регуляции ключевых клеточных функций. Компонентный состав ВКМ включает воду, минеральные вещества, фибриллярные белки (преимущественно коллаген различных типов), адгезивные гликопротеины (ламинин, фибронектин), а также протеогликаны и гликозаминогликаны, синтезируемые резидентными клетками стромы [31, 238]. Современные исследования однозначно демонстрируют, что ВКМ представляет собой динамическую систему, подвергающуюся постоянному ремоделированию под

действием различных протеолитических ферментов и других модифицирующих факторов.

Ремоделирование внеклеточного матрикса является критическим компонентом прогрессии злокачественных новообразований, оказывающим многофакторное влияние на пролиферацию, миграцию, выживаемость и апоптоз опухолевых клеток [42, 284]. Злокачественные опухоли различной локализации характеризуются избыточным синтезом коллагена и интенсификацией процессов его поперечного сшивания (cross-linking), что существенно увеличивает жёсткость опухолевой ткани, способствуя инвазии и пролиферативной активности опухолевых клеток [96].

Среди компонентов ВКМ особую роль в опухолевой прогрессии играет фибронектин, который, связываясь с интегриновыми рецепторами клеточной мембраны, претерпевает конформационные изменения, способствующие формированию нерастворимого фибриллярного матрикса. Установлено, что гиперсекреция фибронектина коррелирует с повышенной инвазивностью и метастатическим потенциалом опухолевых клеток, при этом молекулярные взаимодействия фибронектина с коллагеном играют синергетическую роль в процессах патологического ремоделирования ВКМ [42, 284].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs), гепараназа, катепсины, активаторы плазминогена и ферменты семейства лизилоксидаз (LOX) являются ключевыми регуляторами структурных и функциональных свойств ВКМ. Экспрессия и активность данных ферментов в значительной степени зависит от внеклеточных белков теплового шока (extracellular Heat shock proteins, eHsp), которые присутствуют в опухолевом микроокружении как в свободной форме, так и в составе внеклеточных везикул различного происхождения [86].

Внеклеточные белки теплового шока активно участвуют в формировании и поддержании опухолевого микроокружения. В физиологических условиях эти молекулы функционируют преимущественно как внутриклеточные шапероны, однако при опухолевом стрессе они могут секретироваться во внеклеточное

пространство как активным (экзосомальным), так и пассивным (при некрозе клеток) путём [55, 192].

Внеклеточные белки теплового шока принимают непосредственное участие в регуляции локального противоопухолевого иммунного ответа через комплексное взаимодействие с различными популяциями иммунокомпетентных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги и NK-клетки [37]. Примечательно, что некоторые представители семейства Hsp выполняют функцию молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (danger-associated molecular patterns, DAMPs), активируя провоспалительные сигнальные пути и, парадоксальным образом, способствуя иммуноклонению опухолевых клеток [154].

Посредством взаимодействия с мембранными рецепторами, такими как LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1), TLR (Toll-like receptors), ERBB (рецепторы эпидермального фактора роста) и CD40, внеклеточные белки теплового шока реализуют многочисленные эффекты аутокринной и паракринной сигнализации, модулируя поведение как опухолевых клеток, так и компонентов стромального микроокружения [38, 65].

Внеклеточный Hsp90 α , функционирующий совместно с Hsp70 и комплексом ко-шаперонов (Hsp, Hsp40, p23), активирует матриксную металлопротеиназу 2 (MMP2), участвует в процессах ремоделирования ВКМ и значительно усиливает инвазивный потенциал опухолевых клеток [84, 88, 238, 260]. Механистические исследования показали, что посттрансляционная модификация eHsp90 α в форме ацетилирования существенно усиливает его связывание с MMP2 и последующую активацию данного фермента [228].

Помимо взаимодействия с MMP2, внеклеточный Hsp90 α также участвует в активации лизилоксидазы-подобного фермента 2 (LOXL2) и способствует миграции клеток рака молочной железы [27]. Более того, функциональное взаимодействие eHsp90 α с тканевым активатором плазминогена (tPA) способствует активации плазминогена и последующей деградации компонентов ВКМ, что облегчает инвазию опухолевых клеток [233].

1.4.5 Влияние eHsp в внеклеточном пространстве на эпителиально-мезенхимальный переход, устойчивость клеток к апоптозу, ангиогенез и прогрессию опухоли

Цитокины, факторы роста и внеклеточные белки теплового шока (eHsp), секретируемые в микроокружении опухоли, взаимодействуют с мембранными рецепторами опухолевых клеток, активируя комплекс сигнальных путей, способствующих эпителиально-мезенхимальному переходу [187]. Многочисленные исследования демонстрируют, что eHsp эффективно ингибируют программированную клеточную гибель опухолевых клеток [67]. В частности, eHsp90 α , секретируемый при гипоксических условиях, взаимодействует с рецептором LRP1 и активирует сигнальный путь АКТ, обеспечивая защиту клеток от гипоксия-индуцированной гибели [43]. Так например, в клеточных моделях глиобластомы сигнальная ось eHsp90 α /LRP1 активирует киназу АКТ и индуцирует фосфорилирование рецептора тирозинкиназы EphA2 по остатку Ser897, что поддерживает инвазивный фенотип опухолевых клеток [14, 16].

Внеклеточный Hsp90 α играет важную роль в процессах ангиогенеза: стабилизирует MMP2, способствует трансмиграции эндотелиальных клеток и усиливает образование сосудистой сети [259]. Другой представитель семейства белков теплового шока – eHsp27 – активирует ангиогенез через TLR3-зависимое поступление ионов Ca²⁺ и последующую активацию транскрипционного фактора NF- κ B, что индуцирует экспрессию проангиогенных факторов VEGF и IL-8 [82].

Показано, что внеклеточные белки теплового шока активируют резидентные фибробласты и способствуют их трансформации в опухоль-ассоциированные фибробласты (cancer-associated fibroblasts, CAFs), которые, в свою очередь, синтезируют провоспалительные цитокины и факторы, стимулирующие инвазию опухолевых клеток. Установлено, что eHsp90 α значительно усиливает подвижность фибробластов, повышает экспрессию маркеров активации α -SMA (alpha-smooth muscle actin), FAP (fibroblast activation

protein), теньцина С и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [83, 277].

Тканевые макрофаги, взаимодействуя с внеклеточными белками теплового шока, преимущественно поляризуются в проопухолевый M2-фенотип. Так, eHsp90 α , секретируемый опухоль-ассоциированными макрофагами (tumor-associated macrophages, TAM), активирует сигнальный путь JAK2–STAT3 [195]. Повышенный уровень eHsp70 в сыворотке крови пациентов со злокачественными новообразованиями легкого ассоциирован с высокой долей M2-макрофагов в опухолевом микроокружении [61].

eHsp110, взаимодействующий с рецептором TLR4, индуцирует M2-поляризацию макрофагов при колоректальном раке [81]. В свою очередь, eHsp27 стимулирует продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и хемокина MCP-1 циркулирующими моноцитами, способствуя их трансформации в клетки с фенотипом, аналогичным TAM [102].

Внеклеточный Hsp90 α , локализованный на поверхности аутофагосом, активирует сигнальный каскад TLR2–MyD88–NF- κ B и индуцирует продукцию IL-6 CD4⁺ Т-клетками, что способствует формированию иммунной толерантности [276].

Экзосомально-ассоциированный Hsp72 активирует STAT3-зависимую продукцию IL-6 в миелоидных супрессорных клетках (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) через рецептор TLR2, значительно усиливая их иммуносупрессивные свойства [174].

1.5 Hsp27 и Hsp90: роль в патогенезе рака яичников

1.5.1 Hsp27: структура, функции, роль в канцерогенезе и раке яичников

Белок теплового шока 27 кДа (Hsp27, также известный как HSPB1) принадлежит к семейству малых шаперонов, играющих важную роль в поддержании клеточного гомеостаза в условиях стресса. Он предотвращает агрегацию неправильно свернутых белков, регулирует окислительно-восстановительный баланс, участвует в апоптотических путях и процессах клеточной миграции и пролиферации [32].

Структура Hsp27 включает N-концевой домен, α -кристаллиновый домен и C-концевой домен. Белок способен существовать как в виде димеров, так и в виде высокомолекулярных олигомеров массой до 1 000 кДа. Фосфорилирование играет ключевую роль в регуляции его олигомеризации: нефосфорилированная форма формирует стабильные комплексы с выраженной шаперонной активностью, в то время как фосфорилированная – менее стабильные и более динамичные низкомолекулярные формы, участвующие в регуляции цитоскелета и миграции [165, 248].

Hsp27 функционирует как мощный эндогенный ингибитор апоптоза, взаимодействуя с ключевыми компонентами митохондриального пути, такими как цитохром c и каспаза-3. Он также активирует путь PI3K/Akt, ингибируя транслокацию Bax в митохондрии [60, 263]. Наряду с этим, Hsp27 снижает активность p53, что сопровождается изменениями в регуляции p21 и способствует клеточной выживаемости [204]. Также показано участие Hsp27 в каспазо-независимых путях гибели клеток, включая взаимодействие с белком Daхх и блокирование Fas-зависимого сигнального каскада [147, 198].

В условиях гипоксии опухолевые клетки секретируют Hsp27, который способствует ангиогенезу посредством активации TLR3/NF- κ B-зависимого сигнального пути, индуцирующего продукцию VEGF и активацию VEGFR2. Hsp27 также оказывает иммуномодулирующее действие, подавляя активность

цитотоксических Т-лимфоцитов через ингибирование сигнального пути NF-κB [123].

На уровне клеточной инвазии и метастазирования Hsp27 выступает модулятором эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), подавляя экспрессию E-кадгерина и активируя транскрипционные факторы Snail и Twist [148]. Это сопровождается усилением стволовых свойств опухолевых клеток и их устойчивости к терапии.

Экспрессия Hsp27 изучена при множестве злокачественных опухолей, включая карциному молочной железы, лёгких, печени, эндометрия, гортани и предстательной железы. В случае рака яичников показано, что уровень экспрессии Hsp27 значительно выше в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественной и нормальной тканью. Как внутриклеточная, так и внеклеточная форма Hsp27 (в том числе в составе экзосом) участвуют в прогрессии заболевания, ангиогенезе и развитии химиорезистентности [101, 107].

Таким образом, Hsp27 представляет собой ключевой регулятор стресс-ответа опухоли, модулятор апоптоза, ангиогенеза, ЭМП и иммунной реакции. Его экспрессия может рассматриваться как потенциальный прогностический маркёр и терапевтическая мишень при эпителиальном раке яичников.

1.5.2 Hsp27 при раке яичников: экспрессия, опухолевые стволовые клетки, химиорезистентность и покой

Экспрессия Hsp27 при раке яичников

Несмотря на ограниченное число исследований, показано, что злокачественные новообразования яичников характеризуются значимо более высокой экспрессией Hsp27 по сравнению с доброкачественными опухолями и неизменённой тканью яичников [101]. Более того, гиперэкспрессия Hsp27 коррелирует с наличием перитонеального карциноматоза, что подтверждает его вовлеченность в метастатическое распространение [107]. При этом данные о связи

уровня Hsp27 с клинической стадией заболевания по FIGO остаются противоречивыми: некоторые авторы указывают на снижение экспрессии на поздних стадиях, в то время как другие отмечают прямую положительную корреляцию [101, 146]. В крови больных с РЯ обнаруживаются как повышенные уровни самого белка, так и анти-Hsp27 иммуноглобулинов классов IgG и IgA, что отражает системную иммуноответную реакцию на его экспрессию [142].

Метаанализ Lucidi et al. (2020) подтвердил, что внеклеточный Hsp27, выделяемый опухолевыми клетками с экзосомами, может рассматриваться как потенциальный биомаркер ранней диагностики эпителиального рака яичников. Однако молекулярные механизмы секреции Hsp27 в циркуляцию остаются предметом дальнейших исследований [229].

Роль Hsp27 в опухолевых стволовых клетках и химиорезистентности

Несмотря на ограниченное число исследований, показано, что злокачественные новообразования яичников характеризуются значимо более высокой экспрессией Hsp27 по сравнению с доброкачественными опухолями и неизменённой тканью яичников [101]. Более того, гиперэкспрессия Hsp27 положительно коррелирует с наличием перитонеального карциноматоза, что подчёркивает его вовлечённость в метастатическое распространение [107]. Однако данные о связи уровня Hsp27 с клинической стадией заболевания по FIGO остаются противоречивыми: в ряде исследований зафиксировано снижение экспрессии на поздних стадиях, тогда как другие авторы демонстрируют прямую положительную корреляцию [101, 146].

Повышенные уровни Hsp27 и специфических к нему антител (IgG и IgA) также выявляются в крови и цервикальных образцах пациенток с раком яичников, что может отражать системный иммунответ [142].

Одним из ключевых аспектов онкогенеза является участие Hsp27 в поддержании фенотипа опухолевых стволовых клеток (ОСК). Белок способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), снижая экспрессию E-кадгерина и повышая уровень виментина и N-кадгерина. Эти эффекты

опосредуются преимущественно через PI3K/Akt и MAPK-каскады, независимо от классического пути TGF- β /Smad [124].

На моделях ОСК рака лёгкого показано, что повышенная экспрессия Hsp27 обеспечивает химиорезистентность за счёт подавления апоптоза и стабилизации белков репарации ДНК, включая BRCA1. Селективное ингибирование Hsp27 повышает чувствительность таких клеток к цисплатину и этопозиду [53]. Аналогичные механизмы описаны при опухолях молочной железы, предстательной железы, желудка, пищевода и других злокачественных новообразованиях [116, 122, 125].

Роль Hsp27 в радиорезистентности также связана с активацией NF- κ B. Его фосфорилированная форма защищает клетки от каспазо-зависимого апоптоза в условиях гипоксии или дефицита питательных веществ. Этот эффект опосредован каскадом p38/MAPKAPK2 и регулируется фосфатазой PP2A [155].

Hsp27 также играет важную роль в формировании состояния покоя опухолевых клеток (дормантности), что позволяет им выживать в условиях недостаточной васкуляризации. Подавление Hsp27 индуцирует длительное дремлющее состояние *in vivo*, сопровождающееся снижением ангиогенеза, секреции VEGF-A и bFGF. Сверхэкспрессия, напротив, способствует выходу опухоли из покоя за счёт деградации ингибитора I κ B и активации NF- κ B, что стимулирует транскрипцию ангиогенных факторов [66].

Таким образом, Hsp27 оказывает плеiotропное влияние на биологию рака яичников – от поддержания стволовости и резистентности до регуляции дормантности и ангиогенеза, что делает его перспективной мишенью для таргетной терапии и мониторинга заболевания.

1.5.3 Hsp90: молекулярные функции, внеклеточная активность, участие в стволовости и эпителиально-мезенхимальном переходе

Белки семейства Hsp90 представляют собой АТФ-зависимые молекулярные шапероны, конститутивно экспрессирующиеся в большинстве эукариотических

клеток [288]. Hsp90 обеспечивает фолдинг, стабилизацию и функциональную активность широкого спектра клеточных белков, включая киназы, транскрипционные факторы, рецепторы стероидных гормонов и убиквитинлигазы E3 [232, 245].

Каждый мономер Hsp90 включает три высококонсервативных домена: аминоконцевой (NTD), участвующий в связывании с АТФ; средний домен (MD), необходимый для гидролиза АТФ и связывания с клиентскими белками; и карбоксиконцевой (CTD), обеспечивающий димеризацию [285]. В цитозоле млекопитающих экспрессируются две основные изоформы: индуцибельная Hsp90 α и конститутивная Hsp90 β . Помимо этого, идентифицированы органеллоспецифичные гомологи: Grp94 в эндоплазматическом ретикулуме и TRAP1 в митохондриях [121].

Hsp90 составляет до 2–3 % общего протеома нормальных клеток и до 7 % в опухолевых, главным образом в виде индуцибельной формы Hsp90 α [16]. Секретируемая внеклеточная Hsp90 α (eHsp90 α) повышено экспрессируется при различных солидных опухолях (рак пищевода, лёгких, молочной железы, печени и поджелудочной железы) и её уровень коррелирует с прогрессией заболевания и метастазированием [77, 84, 216, 260].

Высвобождение eHsp90 α во внеклеточную среду регулируется гипоксией и каскадами PLC γ 1/PKC γ , активируемыми фактором HIF-1 α [217]. Посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование и ацетилирование, дополнительно регулируют её секрецию и биологические свойства [260].

Hsp90 участвует в стабилизации множества онкогенных белков – Src, Raf1, CDK4, PI3K, Akt, мутантного p53, ERBB2 (HER2), а также HIF-1 α [245, 261]. Тройное подавление Hsp90 α , Hsp90 β и ко-шаперона CDC37 уменьшает онкогенные свойства опухолевых клеток, индуцированные внеклеточными везикулами [271]. Кроме того, Hsp90 регулирует формирование и секрецию экзосом через связывание с фосфатидилсерином на мембранах эндосом [132].

Роль Hsp90 β в опухолевой прогрессии остаётся спорной. Согласно данным некоторых исследований, её экспрессия чаще ассоциируется с опухолями низкой степени злокачественности, однако гиперэкспрессия Hsp90 β способна усиливать рост и инвазию, например, в клетках рака желудка [127]. Уровни TRAP1, Hsp90 α и Hsp90 β в экзосомах плоскоклеточного рака головы и шеи положительно коррелируют со стадией заболевания [13].

При серозном раке яичников Hsp90 демонстрирует как тканевую, так и циркулирующую прогностическую значимость. Повышение экспрессии в опухоли и сыворотке крови ассоциируется с более высокой стадией по FIGO и неблагоприятным прогнозом [131]. Также показано, что Hsp90 способствует развитию множественной лекарственной устойчивости за счёт регуляции MDR1, BCRP, Survivin и Bcl-2 и активации сигнального пути АКТ/GSK3 β / β -катенин. Его фармакологическое ингибирование усиливает апоптоз и повышает чувствительность клеток к паклитакселу и цисплатину [106].

Hsp90 также вовлечён в поддержание фенотипа опухолевых стволовых клеток (PСК), стабилизируя транскрипционные факторы стволовости (Oct4, Sox2, Nanog, CD44) и активируя сигнальные каскады Hedgehog, Wnt/ β -катенин и STAT3 [157, 201, 247]. Экстраклеточный Hsp90 индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в фибробластах, способствуя формированию опухолевого микроокружения [83, 85].

Кроме того, Hsp90 участвует в активации эпителиально-мезенхимального перехода через стабилизацию HMGA2 и Twist1, а также через регуляцию TGF- β /Notch и ALK-зависимых путей [105, 133, 210, 211]. В частности, при раке яичников показано участие Hsp90 в активации STAT3 и индуцировании экспрессии Twist1, что способствует формированию стволовости и лекарственной устойчивости [131, 134].

1.5.4 Взаимосвязь экспрессии Hsp27 и Hsp90 с характеристиками опухоли и асцита. Возможности оценки Hsp27 в асцитической жидкости как биомаркера

На сегодняшний день исследования, посвящённые взаимосвязи экспрессии шаперонов Hsp27 и Hsp90 с характеристиками опухоли и асцитической жидкости при раке яичников, остаются фрагментарными. Особенно ограничены данные, касающиеся диагностической и прогностической значимости концентрации Hsp27 в составе асцита.

В работе Elpek GO и соавт. была проведена оценка экспрессии Hsp27, Hsp70 и Hsp90 в тканях злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Авторы установили, что высокая внутриклеточная экспрессия Hsp27 коррелирует с более высокой степенью злокачественности опухоли [79].

В другом исследовании Buckley M и соавт. была смоделирована асцитоподобная механическая нагрузка на клеточные культуры рака яичников, в результате чего наблюдалась активация экспрессии Hsp27, указывая на роль асцитической среды как фактора индукции стресса и шаперонной активности опухолевых клеток [172].

Könsgen D и соавт. установили, что повышенные уровни растворимого Hsp27 в сыворотке крови ассоциируются с клиническими признаками прогрессирования опухоли, включая наличие асцита. Это указывает на возможность использования Hsp27 как неинвазивного биомаркера тяжести злокачественного процесса [242].

Тем не менее, остаётся открытым вопрос, насколько уровень Hsp27 в асцитической жидкости отражает не только активность опухолевых клеток, но и взаимодействие с компонентами микроокружения, включая иммунные клетки, внеклеточный матрикс и внеклеточные везикулы. Отсутствуют систематические данные об ассоциации концентрации Hsp27 с морфологическими характеристиками первичной опухоли, наличием ЭМП, фенотипом опухолевых стволовых клеток и параметрами асцитической жидкости.

Роль Hsp27 и Hsp90 в канцерогенезе яичниковых опухолей чрезвычайно значима. Оба шаперона участвуют в ключевых процессах опухолевой прогрессии: эпителиально-мезенхимальном переходе, формировании опухолевого стволового фенотипа, регуляции ангиогенеза, а также индуцируют устойчивость опухолевых клеток к апоптозу и цитотоксической терапии. Кроме того, Hsp90 в сыворотке крови коррелирует с FIGO-стадией заболевания, что подчёркивает его прогностическую ценность.

Таким образом, Hsp27 и Hsp90, как компоненты опухолевого стресса и межклеточной сигнализации, представляют собой перспективные мишени для разработки диагностических и терапевтических подходов. Оценка уровня Hsp27 в асцитической жидкости может стать основой для создания новых прогностических стратификационных моделей при раке яичников, однако дальнейшие исследования, включающие комплексный анализ белкового, клеточного и экзосомального состава асцита, являются необходимыми для подтверждения этих гипотез.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

В проспективное клиническое исследование NCT04817501 были включены 58 пациенток с впервые выявленными новообразованиями яичников (средний возраст $(53,4 \pm 8,1)$ года), проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томском областном онкологическом диспансере в рамках договора о научном сотрудничестве (Соглашение № 2-2021/С-О/1) в период с 2017 по 2024 год. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от 02.04.2018 и протокол № 9 от 07.03.2023). У 49 пациенток был диагностирован серозный рак яичников (СРЯ), из них верифицированные случаи включали как опухоли высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ), так и низкой степени злокачественности (СРЯНСЗ). У 9 пациенток были выявлены серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ), при этом, у 4-х из 9 пациенток были обнаружены перитонеальные импланты. Все диагнозы были подтверждены гистологически и, при необходимости, иммуногистохимически.

В настоящее проспективное исследование были включены пациентки, соответствующие следующим критериям:

- возрастной диапазон от 21 до 80 лет;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- морфологически верифицированный диагноз серозного рака яичников высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ), серозного рака яичников низкой степени злокачественности (СРЯНСЗ) или серозной пограничной опухоли яичников (СПОЯ);
- стадии заболевания T1–4N0–3M0 согласно международной классификации TNM (8-е издание) при отсутствии гематогенных метастазов;
- техническая возможность получения асцитической жидкости до

начала проведения специфической противоопухолевой терапии;

- объем хирургического вмешательства, обеспечивающий возможность получения достаточного количества операционного материала для последующего исследования;

- адекватное функциональное состояние пациентки (ECOG 0–2), позволяющее проводить химиотерапевтическое лечение и хирургическое вмешательство.

Критериями исключения из исследования являлись:

- возраст менее 21 года или более 80 лет;
- гистологические типы опухолей, отличные от серозных (муцинозные, светлоклеточные и другие гистологические варианты);
- наличие отдалённых (гематогенных) метастазов;
- беременность на момент включения в исследование;
- выраженная сопутствующая соматическая патология, исключающая возможность проведения циторедуктивного лечения;
- предшествующее специфическое лечение по поводу злокачественных новообразований малого таза.

Биологический материал, использованный для исследования, включал парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани, асцитическую жидкость и сыворотку крови. Образцы опухолевой ткани, асцита и крови были получены до начала лечения, на этапе лапароскопического стадирования. Оценка внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 проводилась методом иммуногистохимии, их концентрация в асцитической жидкости и сыворотке – методом ИФА, а состав опухолевых клеток в асците – методом многоцветной проточной цитометрии с визуализацией.

Тактика лечения пациенток определялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению злокачественных и пограничных опухолей яичников утвержденных Министерством здравоохранения РФ на момент включения пациентки в исследование.

При СРЯВСЗ во всех случаях выполнялась полная или оптимальная циторедукция, включающая экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника и удаление всех видимых опухолевых очагов. При невозможности одномоментного вмешательства – назначалось 2–3 курса неoadьювантной химиотерапии (НХТ) на основе платиносодержащих режимов (чаще: паклитаксел + карбоплатин), после чего выполнялась интервальная циторедукция и 3–4 курса адьювантной химиотерапии (АХТ).

При СРЯНСЗ и отсутствии отдалённых метастазов, а также при удовлетворительном общем состоянии пациентки – применялись аналогичные хирургические подходы. Химиотерапия назначалась только при стадиях \geq IC2 или при наличии факторов высокого риска (высокая митотическая активность, остаточная опухоль).

Пациенткам с СПОЯ, в зависимости от возраста, репродуктивных планов и стадии заболевания, выполнялись либо органосохраняющие вмешательства (резекция/аднексэктомия), либо радикальные операции (пангистерэктомия с оментэктомией). Химиотерапия не применялась ни в одном случае, в соответствии с рекомендациями, даже при микропапиллярном варианте опухоли. При диссеминации (FIGO III) проводилась полная циторедукция, включая перитонэктомию и удаление всех визуализируемых имплантов. Пациенткам с микропапиллярным СПОЯ выполнялась обязательная резекция большого сальника независимо от данных обследования.

Продолжительность курсов химиотерапии составляла 21 день. В зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли и объема циторедукции, пациенткам с СРЯВСЗ было проведено от 3 до 6 курсов платиносодержащей терапии. Поддерживающая терапия (бевацизумаб \pm олапариб) назначалась строго по показаниям, в зависимости от наличия BRCA-мутаций и статуса HRD.

Стадирование опухолевого процесса проводилось в соответствии с классификациями TNM (8-е изд., 2017) и FIGO (2014), с обязательным протоколированием объема остаточной опухоли и оценкой индекса

канцероматоза (PIV). 2.2.7. Оценка степени канцероматоза с использованием индекса PIV (Predictive Index Value).

Для количественной оценки распространённости канцероматоза в брюшной полости применялся прогностический индекс PIV (Predictive Index Value, также известный как Fagotti score), предложенный итальянской группой исследователей в 2006 году. Метод основан на лапароскопической оценке шести анатомических областей с последующим суммированием баллов, присваиваемых за наличие макроскопических признаков поражения.

Лапароскопия выполнялась на этапе первичного стадирования с использованием стойки Karl Storz (Рисунок 1). Визуальная оценка проводилась в шести зонах: париетальной брюшине, диафрагмальной поверхности, брыжейке кишки, сальнике, стенке кишечника, желудке и печени. Каждая из областей оценивалась по двухбалльной шкале:

2 балла – массивное поражение, нерезектабельное или с признаками слияния опухолевых узлов;

0 баллов – изолированное поражение, потенциально удалимое или отсутствие макроскопических изменений.

Суммарный балл мог составлять от 0 до 14. Индекс ≥ 8 указывал на крайне неблагоприятную возможность выполнения полной циторедукции и, согласно данным литературы, ассоциировался с высокой вероятностью отказа от первичной операции в пользу неoadьювантной химиотерапии.

Критерии оценки представлены в Таблице 3.

Данные документировались в протоколе лапароскопии и сопровождались видеоматериалами при необходимости выполнялась фотодокументация (Рисунок 2).



Рисунок 1 – Эндоскопическая стойка Karl Storz, используемая при лапароскопическом стадировании

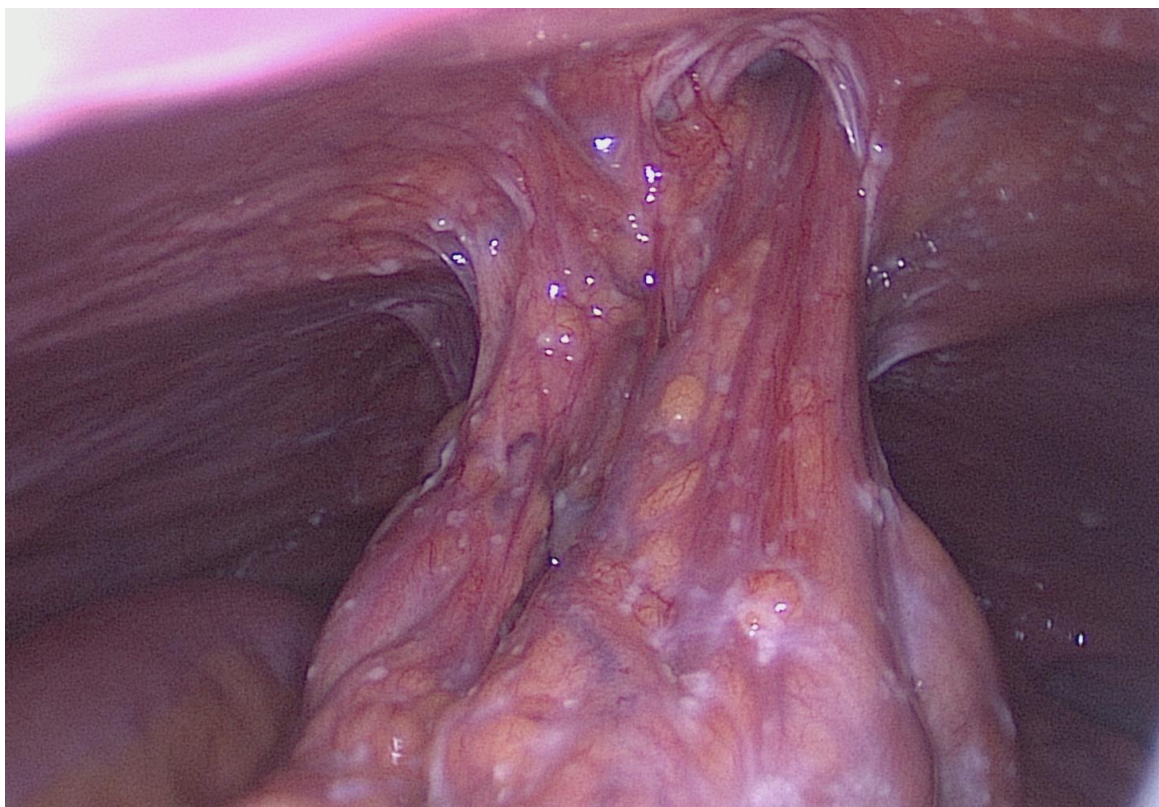


Рисунок 2 – Макроскопическая картина канцероматоза брюшной полости при лапароскопии у пациентки Ч., 44 лет

Оценка индекса PIV позволяла стратифицировать пациенток по потенциальной резектабельности опухолевого процесса, что учитывалось при выборе тактики лечения – первичной циторедукции либо неoadъювантной химиотерапии с последующей интервальной операцией.

Таблица 3 – Критерии оценки индекса PIV (Predictive Index Value)

Оцениваемая зона	Баллы = 2 (нерезектабельное поражение)	Баллы = 0 (резектабельное/отсутствует)
Перитонеальный канцероматоз	Массивное поражение брюшины	Изолированные участки, удалимые
Диафрагмальная брюшина	Распространённый инфильтративный процесс, сливные узлы	Ограниченное или одностороннее поражение
Брыжейка кишки	Инфильтрация корня брыжейки, крупные узлы	Мелкие узлы, удалимые или коагулируемые

Продолжение Таблицы 3

Оцениваемая зона	Баллы = 2 (нерезектабельное поражение)	Баллы = 0 (резектабельное/отсутствует)
Сальник	Распространение до большой кривизны желудка	Ограниченное поражение сальника
Кишечная стенка	Милиарный канцероматоз, предполагается резекция	Нет признаков инфильтрации
Желудок	Неопластическое поражение стенки желудка	Интактный желудок
Печень	Опухолевое поражение капсулы/поверхности	Без визуальных признаков поражения

Схематическое изображение дизайна исследования представлено на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Схема дизайна исследования: последовательность этапов сбора материала и проведения анализов.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Гистологическое исследование

Гистологическое исследование проводилось на операционном и биопсийном материале, полученном на этапе лапароскопического стадирования до начала специфического лечения. Обработка образцов включала фиксацию в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, после чего проводилась автоматическая гистологическая проводка с использованием закрытой системы ASP6025 (Leica, Германия) и последующая парафинизация. Изготовление срезов осуществлялось на микротоме ротационного типа RM 2125 RTS (Leica) с получением 4-микронных парафиновых срезов, которые переносились на предметные стекла с использованием водяной бани. Стекла маркировались вручную и высушивались при температуре 37 °С.

Окрашивание микропрепаратов выполнялось по стандартной методике гематоксилин-эозином (Г-Э) с использованием автоматизированной системы Varistain™ Gemini (Thermo Fisher Scientific, США). Микроскопическое исследование осуществлялось с помощью биологического микроскопа Scope.A1 (ZEISS, Германия), цифровая верификация – с применением сканера гистологических изображений Aperio AT2 (Leica, Германия).

Гистологическое заключение формировалось в соответствии с действующей классификацией опухолей женской репродуктивной системы ВОЗ, 5-е издание, 2020 г. (WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 5th Edition). Согласно этой классификации, серозные опухоли подразделяются на:

- серозные пограничные опухоли (serous borderline tumour, код МКБ-О: 8442/1);
- серозные карциномы низкой степени злокачественности (low-grade serous carcinoma, 8460/2);
- серозные карциномы высокой степени злокачественности (high-grade serous carcinoma, 8461/3).

Морфологическая оценка включала определение:

- паттернов структурообразования: сосочковых, микропапиллярных, гнездных, криброзных, лабиринтных, солидных, микрососочковых, инвертированных сосочков;
- ядерного полиморфизма (выраженность атипии, форма, хроматиновый рисунок, число и расположение ядрышек);
- митотической активности;
- характера опухолевой стромы (фиброзная, рыхлая, десмопластическая);
- наличия внутри- и внеклеточного муцина;
- характера воспалительной инфильтрации (интра- и перитуморальной);
- наличия опухолевых некрозов, многоядерных опухолевых клеток, псаммомных телец;
- признаков лимфоваскулярной инвазии.

Диагноз серозной карциномы низкой степени злокачественности (СРЯНСЗ) устанавливался при наличии мономорфной популяции клеток с умеренной ядерной атипией, низкой митотической активностью, частыми псаммомными тельцами и характерным смешанным паттерном роста – от неинвазивных микропапиллярных структур до инвазивных криброзных и гнездных элементов.

Диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности (СРЯВСЗ) выставлялся при наличии выраженного ядерного полиморфизма, высокой митотической активности, опухолевых некрозов и солидно-сосочковой или лабиринтной архитектуры. В отдельных случаях применялись дополнительные иммуногистохимические маркеры (WT1, PAX8, CK7, p16, p53), учитывая сложности дифференциальной диагностики с эндометриоидными, светлоклеточными и метастатическими карциномами.

Серозные пограничные опухоли (ПОЯ) характеризовались микропапиллярными или иерархически организованными папиллярными структурами без признаков деструктивной стромальной инвазии. Визуально определялись мономорфные эпителиальные клетки с минимальной атипией и

отсутствием инфильтративного роста. Верификация микропапиллярного варианта серозной пограничной опухоли проводилась на основании наличия характерных вытянутых микропапилл.

Для всех случаев выполнялось документирование и цифровая архивация изображений, при необходимости – мультидисциплинарная ревизия диагноза.

Изображения примеров морфологических вариантов опухолей представлены на Рисунках 4, 5, 6, 7, 8 и 9.

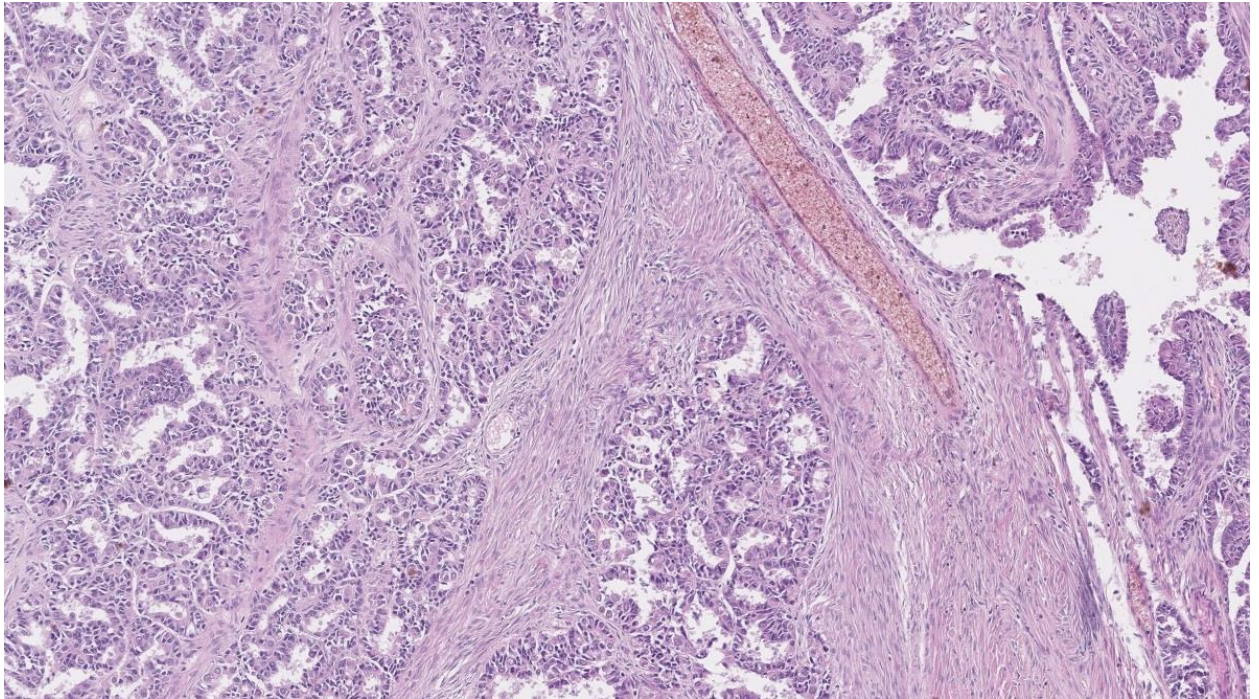


Рисунок 4 – Серозная карцинома низкой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$

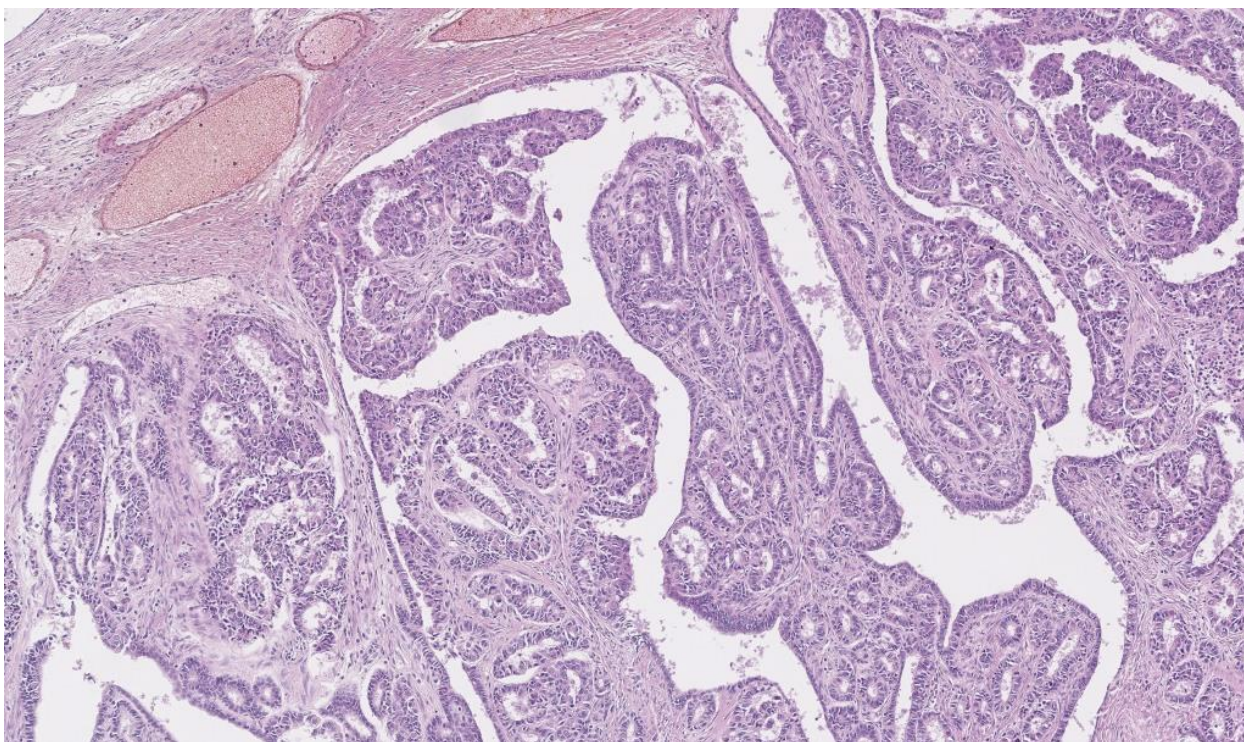


Рисунок 5 – Серозная карцинома низкой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$

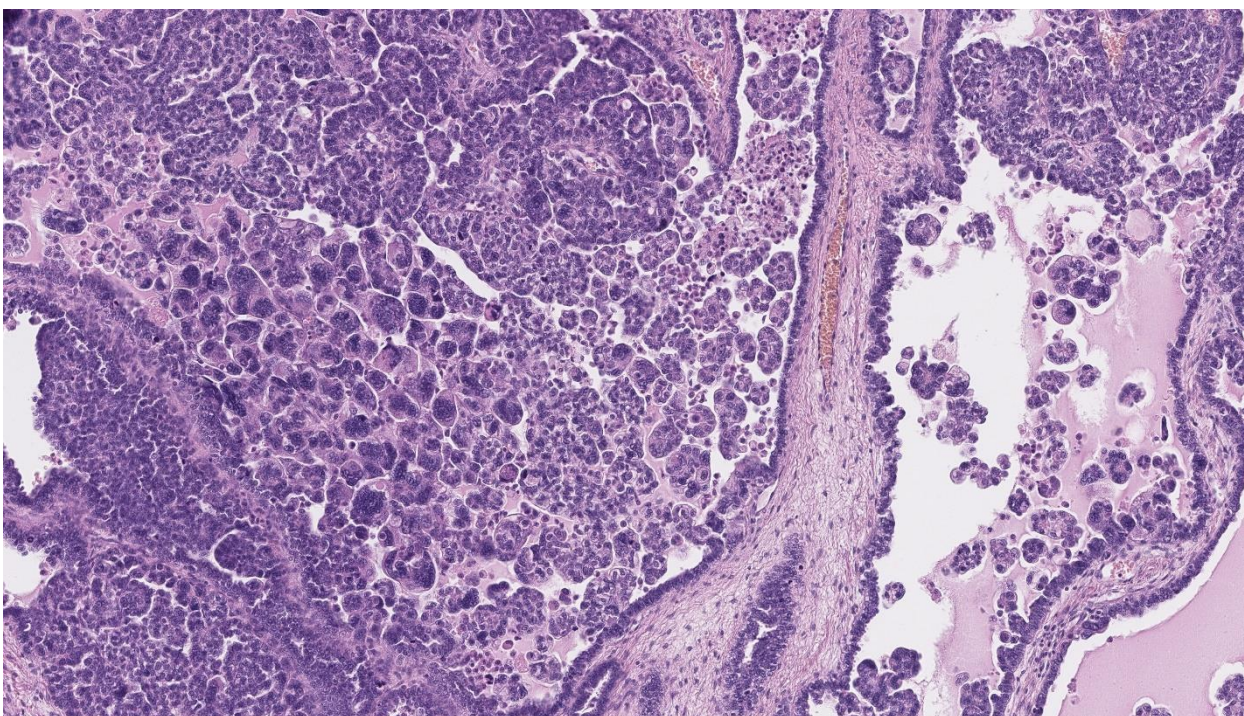


Рисунок 6 – Серозная карцинома высокой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$

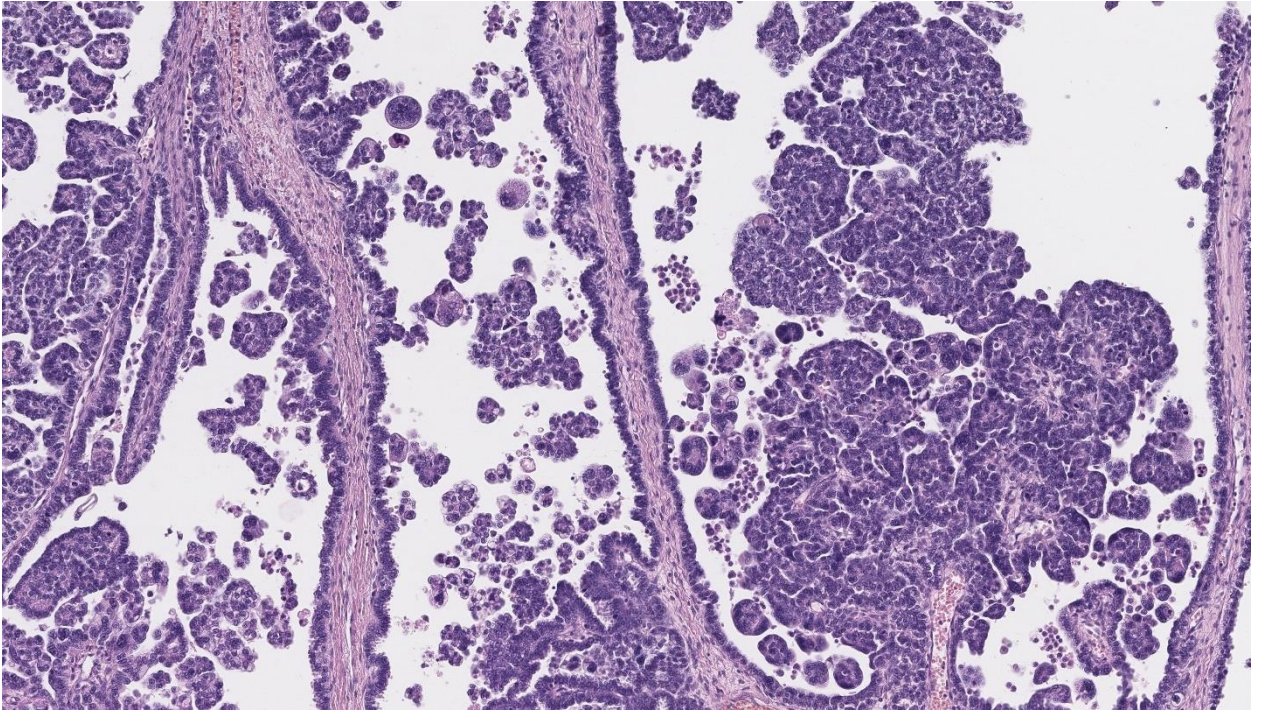


Рисунок 7 – Серозная карцинома высокой степени злокачественности.
Солидно-железистый паттерн роста опухоли. Окраска гематоксилин-эозином.
Увеличение $\times 100$

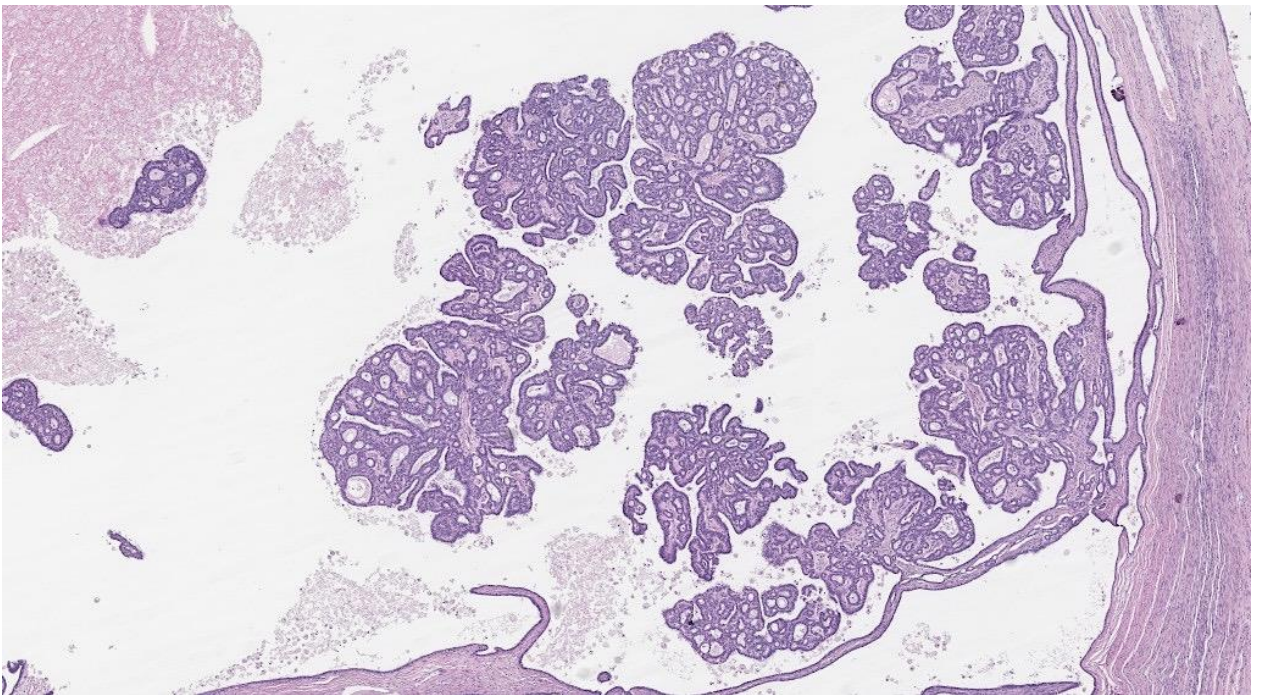


Рисунок 8 – Пограничная серозная опухоль яичника.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 50$

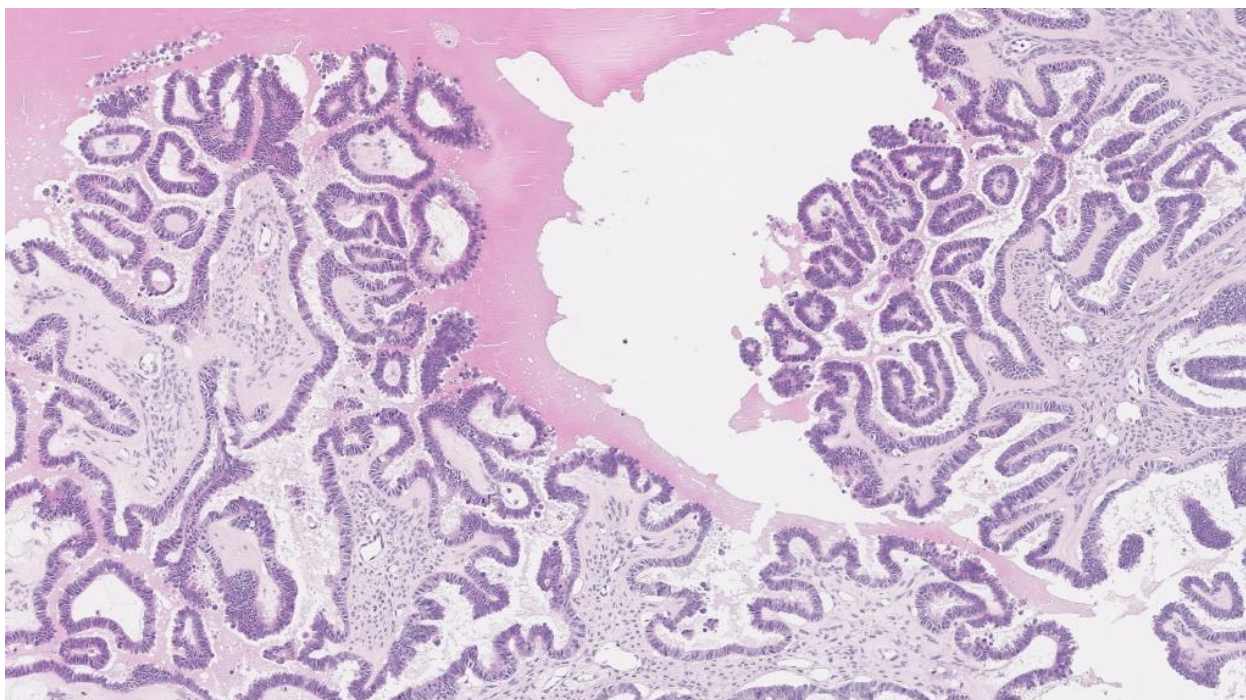


Рисунок 9 – Пограничная серозная опухоль яичника.

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$

2.2.2 Иммуногистохимическое определение экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой ткани

Оценка экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в тканях первичной опухоли и опухолевой стромы проводилась методом непрямой иммуногистохимии на автоматическом стейнере Bond RX (Leica Biosystems, Германия). Вся процедура выполнялась с использованием стандартного протокола платформы, включающего этапы депарафинизации, регидратации и демаскировки антигенов в буферах Bond Epitope Retrieval Solution 1 (pH 6) или Solution 2 (pH 9) в зависимости от специфики антител. Для выявления Hsp27 использовалось моноклональное антитело anti-Hsp27 (клон G3.1, Abcam, Великобритания; рабочее разведение 1:500), а для Hsp90 – антитело anti-Hsp90 (клон AC88, Abcam, Великобритания, рабочее разведение 1 : 500). Визуализация сигнала осуществлялась с применением стандартной полимерной системы выявления, встроенной в модуль Bond Polymer Refine Detection, с последующим

хромогеном диаминобензидином (DAB). Контрастное доокрашивание проводилось гематоксилином, после чего препараты обезвоживались и заключались в монтирующую среду VitroGel® (Biovitrum, Россия).

Экспрессия Hsp27 и Hsp90 оценивалась отдельно в опухолевых клетках и клетках стромы. Применялись два подхода:

визуальный – подсчёт доли позитивно окрашенных клеток в процентах на 1000 клеток при увеличении $\times 400$;

цифровой – анализ сканированных изображений с использованием программы QuPath версии 0.5.0 по данным, полученным со сканера Aperio AT2 (Leica).

Учитывались тип экспрессии (цитоплазматическая, ядерная, смешанная) и интенсивность окрашивания. Представленные примеры иммуногистохимических реакций приведены на Рисунках 10, 11 и 12.

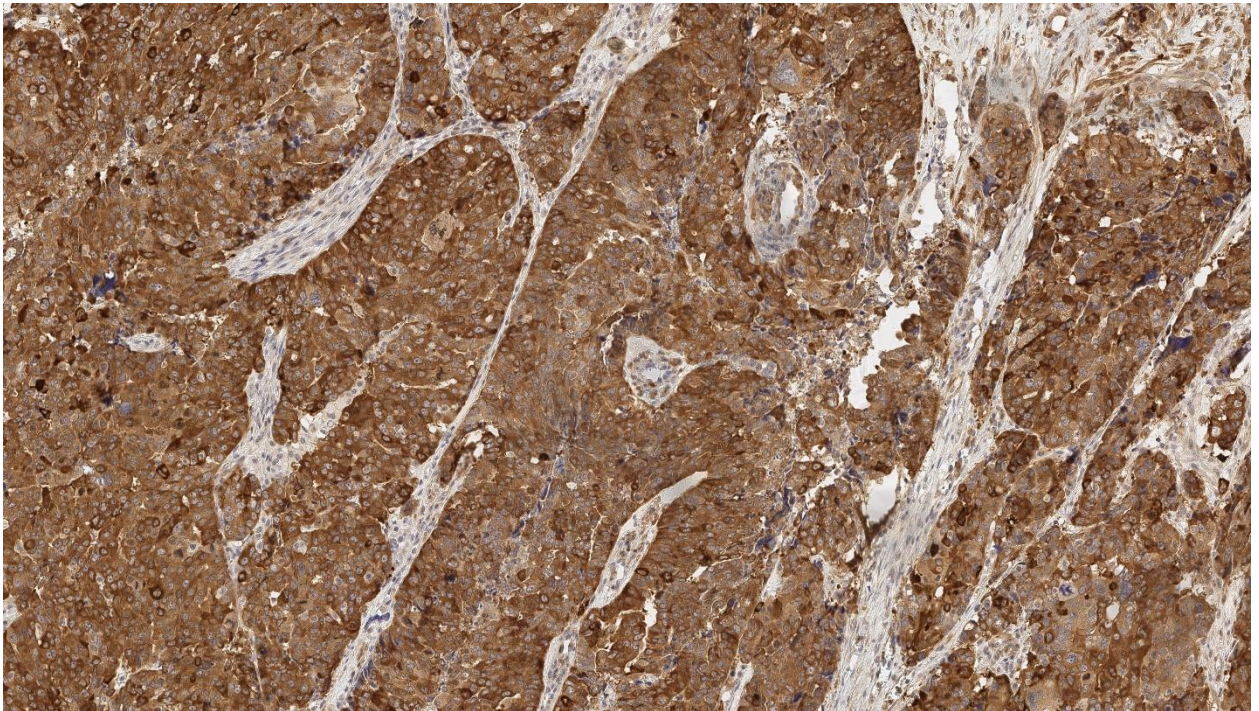


Рисунок 10 – Иммуногистохимическое окрашивание Hsp27 в ткани серозной карциномы высокой степени злокачественности. Увеличение $\times 100$

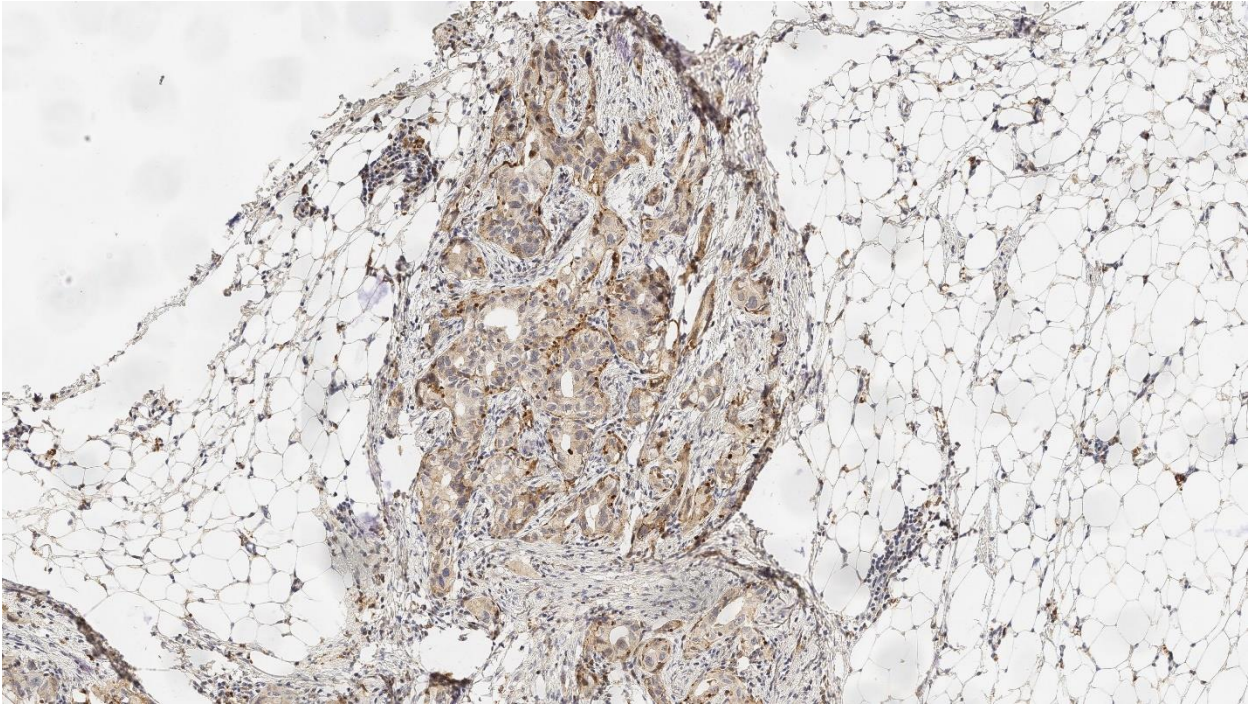


Рисунок 11 – Иммуногистохимическое окрашивание Hsp90 в имплантационном метастазе большого сальника серозной карциномы высокой степени злокачественности. Увеличение $\times 100$

2.2.3 Анализ внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов с помощью программы QuPath 0.5.0

Для объективной оценки характера и локализации экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в клетках опухоли и стромы применялся морфометрический анализ с использованием программного обеспечения QuPath версии 0.5.0 – специализированной платформы с открытым исходным кодом, предназначенной для количественной оценки иммуногистохимических изображений. Программа обеспечивает автоматическое распознавание клеток, сегментацию опухолевых и стромальных областей, а также классификацию объектов на основе заданных морфологических и цветовых параметров [222].

Цифровые изображения гистологических препаратов, окрашенных на Hsp27 и Hsp90, были получены с использованием слайд-сканера Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия) с разрешением 0,25 мкм/пиксель.

Анализ выполнялся по следующему алгоритму:

Скан изображения открывался в интерфейсе QuPath;

С использованием инструментов аннотирования вручную выделялись зоны интереса (Regions of Interest, ROI), соответствующие опухолевым и стромальным компартментам;

В каждой из аннотированных зон (не менее 4–10 участков на объект) обозначался тип ткани («опухоль» или «строма»);

Запускался модуль автоматического обнаружения ядер (cell detection) с параметрами, оптимизированными для конкретной окраски;

На основе аннотаций проводилось обучение встроенного классификатора для точного распознавания позитивных и негативных клеток;

Экспортировалась таблица количественных параметров экспрессии, включая долю позитивных клеток, интенсивность окрашивания, субклеточную локализацию (ядерную, цитоплазматическую) и площадь сигнала.

Благодаря применению QuPath стало возможным объективизировать различия в экспрессии Hsp27 и Hsp90 между опухолевыми и стромальными компартментами, а также уточнить характер внутриклеточной локализации – в частности, дифференцировать ядерный и цитоплазматический паттерны. Примеры визуализации автоматической классификации клеток приведены на Рисунке 12.

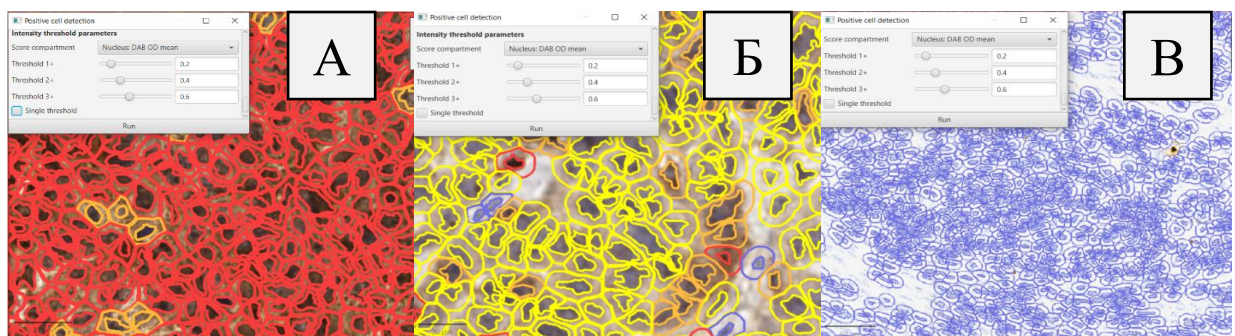


Рисунок 12 – Примеры анализа экспрессии шаперонов Hsp с помощью программы QuPath 0.5.0: А – выраженная ядерная экспрессия; Б – слабая ядерная экспрессия; В – отсутствие экспрессии

2.2.4 Определение количества различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости методом проточной цитометрии

Оценка различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости методом многоцветной проточной цитометрии. Методом многоцветной проточной лазерной цитометрии на аппарате BDFACSCanto (США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva и NovoExpress определяли различные популяции асцитических опухолевых клеток (с признаками стволовости, признаком ЭМП, без признаков стволовости и ЭМП, с сочетанием этих признаков), а также атипичные/гибридные популяции опухолевых клеток.

Для этого асцитическую жидкость инкубировали с мечеными различными флуорохромами моноклональными антителами к CD45: клон HI30 (APC/Cy7) (Biolegend, США), EpCam клон 9C4 (PE) (Biolegend, США), CD44 клон BJ18 (FITC) (Biolegend, США), CD24 клон ML5 (PE/Cy7) (Biolegend, США), N-Cadherin клон 8C11 (PerCP/Cy5.5) (Biolegend, США), CD133 клон AC-133 (APC) (Miltenyi Biotec, США). После чего эритроциты, находящиеся в образце, лизировали раствором BD FACS lysing solution и дважды отмывали CellWash буфером, затем к клеточному осадку добавляли 1 мл BD Flow. Все образцы хранились в темноте при 4 °C и были проанализированы на проточном цитофлуориметре в течение часа. Уровень клеток выражали в количестве клеток в 1 мл асцитической жидкости.

Проточная цитометрия с визуализацией. Для визуализации выявленных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости применялась проточная цитометрия высокого разрешения с функцией микроскопии. Клетки инкубировали с мечеными флуорохромом моноклональными антителами к CD45: клон HI30 EpCam клон 9C4 (PE) (Biolegend, США), CD44 клон BJ18 (FITC) (Biolegend, США), CD24 клон ML5 (PE/Cy7) (Biolegend, США), N-Cadherin клон 8C11 (PerCP/Cy5.5) (Biolegend, США), CD133 клон AC-133 (APC) (Miltenyi Biotec, США) и DAPI (ZytoVision, Германия). Аликвоты анализировали с помощью проточного цитометра Amnis ImageStream Mk II Imaging (Luminex, Польша). Все

данные были сохранены в виде необработанных файлов изображений для анализа в программе IDEAS (версия 6.2).

2.2.5 Определение концентрации Hsp27 в асцитической жидкости методом иммуноферментного анализа

Для количественного определения концентрации молекулярного шаперона Hsp27 в асцитической жидкости применялся метод «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческого набора Human Hsp27 ELISA Kit (Abcam, Великобритания). Метод основан на специфичном связывании антигена (Hsp27) двумя моноклональными антителами, распознающими различные эпитопы целевого белка, одно из которых иммобилизовано на твердой фазе, а второе конъюгировано с ферментом (стрептавидин-пероксидазой).

Асцитат, полученный перед началом лечения, центрифугировали для удаления клеточных элементов, после чего супернатант использовался для анализа. Исследование проводилось строго в соответствии с инструкцией производителя.

Процедура анализа включала следующие этапы:

В лунки планшета, предварительно обработанного для сорбции захватывающих антител, вносили по 100 мкл калибровочных растворов, контрольного образца и асцитической жидкости (в дублях). Планшет инкубировали при температуре 37 °С в течение 90 минут. После инкубации и удаления содержимого проводилось пятикратное промывание лунок моющим буфером.

Затем вносили раствор конъюгата (100 мкл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. После очередного цикла промывания добавляли 100 мкл субстрата ТМВ и инкубировали планшет в темноте при температуре 25 °С в течение 25 минут. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл стоп-реактанта (серной кислоты), после чего оптическую плотность измеряли при

длине волны 450 нм с использованием спектрофотометра Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific).

Концентрация Hsp27 в пробах рассчитывалась на основании калибровочного графика, построенного по серии стандартов, предоставленных в составе набора. Результаты выражались в нг/мл. Измерения считались достоверными при условии, что концентрация Hsp27 в контрольном образце находилась в пределах, заданных производителем.

Таким образом, применение ИФА позволило точно и количественно определить уровень Hsp27 в асцитической жидкости, обеспечив основу для последующего сопоставления с данными иммуногистохимического и клинко-морфологического анализа.

2.2.6 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel 2017, GraphPad Prism 10, StatTech и StatSoft STATISTICA v.7.0.61.0.

Перед выбором методов анализа была выполнена оценка распределения количественных переменных с применением критерия Шапиро–Уилка и критерия Лиллиефорса. Установлено, что часть исследуемых показателей имеет распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$), в связи с чем при последующем анализе использовались непараметрические статистические методы. Для оценки значимости различий между двумя зависимыми выборками применялся критерий Вилкоксона, а для независимых выборок – U-критерий Манна – Уитни. Для анализа взаимосвязей между уровнем экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90, клинко-морфологическими характеристиками опухоли, концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости и фенотипами опухолевых клеток использовался корреляционный анализ Спирмена. Степень тесноты связи интерпретировалась по шкале Чеддока (Таблица 4).

Таблица 4 – Интерпретация коэффициента ранговой корреляции Спирмена (по шкале Чеддока)

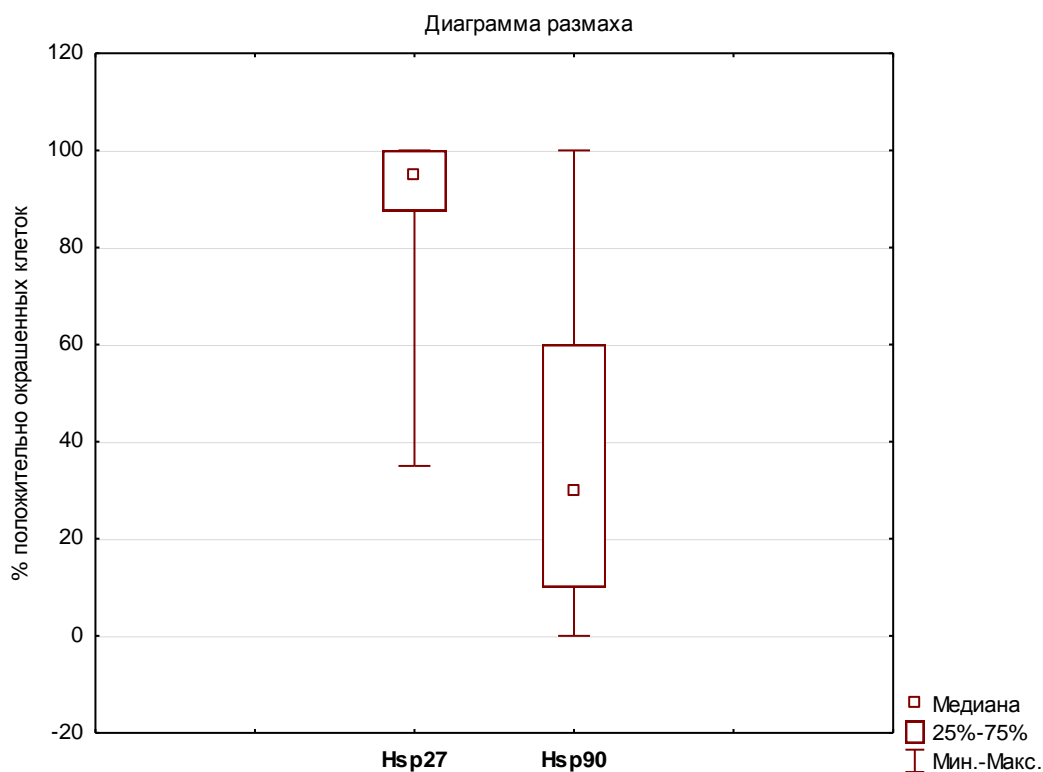
Теснота связи	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена при наличии:	
	прямой связи	обратной связи
Слабая	0,1–0,3	(–0,3)–(–0,1)
Умеренная	0,31–0,5	(–0,5)–(–0,31)
Заметная	0,51–0,7	(–0,7)–(–0,51)
Высокая	0,71–0,9	(–0,9)–(–0,71)
Весьма высокая	0,91–1	(–1)–(–0,91)

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Особенности внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в стромальных и опухолевых клетках при серозных карциномах и пограничных

На первом этапе исследования была проведена оценка особенностей экспрессии и внутриклеточной локализации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных компонентах серозных карцином яичников и пограничных опухолей. Учитывая роль данных белков в стресс-адаптации, выживании опухолевых клеток и развитии лекарственной устойчивости, анализ их экспрессии представляется важным как с точки зрения изучения молекулярных механизмов канцерогенеза, так и для поиска потенциальных диагностических и терапевтических мишеней.

В результате проведённого исследования установлено, что в опухолевых клетках серозного рака яичников наблюдается различный характер экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90. При светооптическом анализе иммуногистохимически окрашенных препаратов цитоплазматическая экспрессия белка Hsp27 регистрировалась в 95 (87,5–100) % опухолевых клеток, что статистически значительно превышало долю Hsp90-позитивных клеток ($p = 0,0006$, критерий Вилкоксона) (Рисунок 13).



Примечание – Различия достоверны, критерий Вилкоксона, $p = 0,0006$.

Рисунок 13 – Количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной карциномы яичников

На Рисунках 14 и 15 представлены микрофотографии иммуногистохимического окрашивания шапероновых белков Hsp27 (Рисунок 14) и Hsp90 (Рисунок 16) в ткани серозной карциномы яичников.

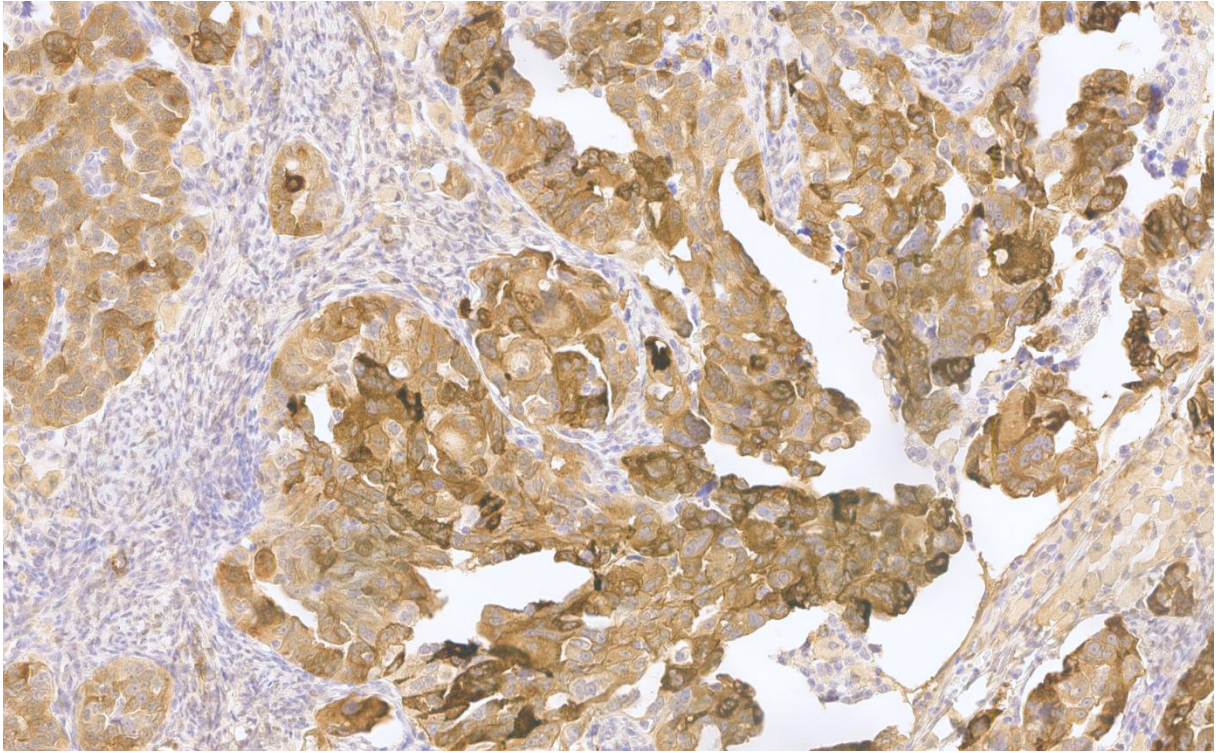


Рисунок 14 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp27 в ткани серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (high-grade).

Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$

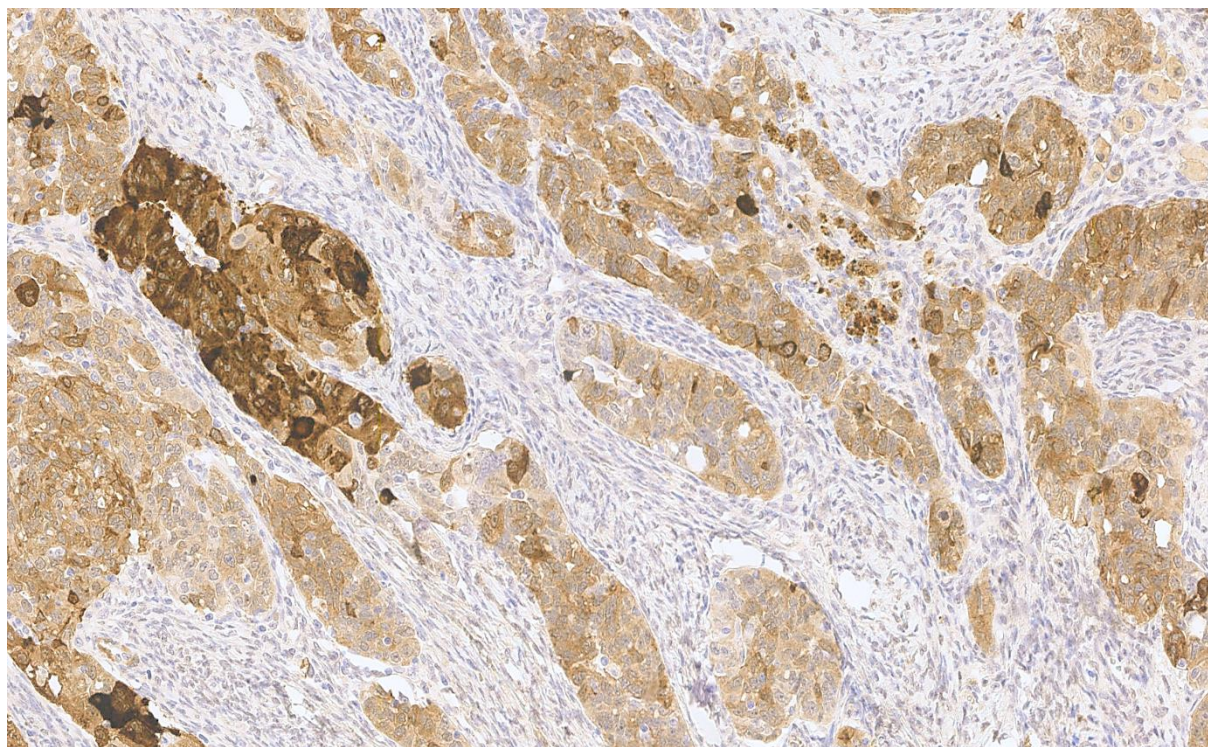


Рисунок 15 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp90 в ткани серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (high-grade).

Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$

Корреляционный анализ показал наличие сильной положительной взаимосвязи между числом Hsp27-позитивных и Hsp90-позитивных опухолевых клеток при серозной карциноме яичников (R Спирмена = +0,79; $p = 0,00023$), что свидетельствует о сопряжённой экспрессии данных шаперонов в пределах опухолевого компартмента.

С помощью программного обеспечения QuPath-0.5.0 проведена количественная оценка внутриклеточной экспрессии указанных белков. Установлено, что уровень экспрессии Hsp27 в опухолевых клетках в 4,47 раза превышает его содержание в строме ($p < 0,0001$), а экспрессия Hsp90 в опухоли оказалась в 30,67 раза выше, чем в стромальных клетках ($p < 0,0001$).

Сходные закономерности были выявлены при сравнении локализации шаперонов по различным внутриклеточным компартментам. Так, при подсчёте по цитоплазме содержание Hsp27 в опухолевых клетках в 10,48 раза превышало

такое в строме ($p < 0,0001$), а содержание Hsp90 – в 40,42 раза ($p < 0,0001$). При анализе ядерной локализации экспрессия Hsp27 в опухоли была в 7,41 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$), тогда как экспрессия Hsp90 в ядрах опухолевых клеток превышала аналогичный показатель в строме в 86,67 раза ($p < 0,0001$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Внутриклеточная локализация Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках и в строме при серозной карциноме яичников (Me, Q₁; Q₃), %

Тип ткани	Hsp27			Hsp90			p
	клетка	цитоплазма	ядро	клетка	цитоплазма	ядро	
	1	2	3	4	5	6	
Строма, %	18,8 (0,5; 45,8)	7,9 (0,6; 23,2)	8,2 (0,3; 24,9)	0,3 (0,1; 2,01)	0,24 (0,01; 0,9)	0,06 (0,004; 0,1)	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0009 p ₁₋₄ = 0,0046 p ₂₋₃ > 0,999 p ₂₋₅ = 0,0090 p ₃₋₆ < 0,0001 p ₄₋₅ = 0,0020 p ₄₋₆ < 0,0001 p ₅₋₆ = 0,4171
Опухоль, %	84,1 (47,1; 93,4) *p < 0,0001	82,8 (48,4; 89,0) *p < 0,0001	60,8 (38; 83,8) *p < 0,0001	9,2 (4,8; 29,8) *p < 0,0001	9,7 (3,5; 25,5) *p < 0,0001	5,2 (3,7; 22,2) *p < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,0042 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₁₋₄ = 0,0004 p ₂₋₃ < 0,0001 p ₂₋₅ < 0,0001 p ₃₋₆ = 0,0010 p ₄₋₅ = 0,0042 p ₄₋₆ < 0,0001 p ₅₋₆ < 0,0001

Примечание – p – уровень значимости отличий; *p < 0,0001-уровень значимости отличий между стромой и опухоль. Клетка – процент Hsp+ клеток, посчитанных по всей клетке, Цитоплазма – процент Hsp+ клеток, посчитанных по цитоплазме, Ядро – процент Hsp+ клеток, посчитанных по ядру. Анализ внутриклеточной презентации Hsp27 и Hsp 90 был проведен с помощью программы QuPath-0.5.0.

Установлено, что при учёте суммарной экспрессии (без дифференцировки по субклеточной локализации) уровень Hsp27 в строме в 56,8 раза превышал экспрессию Hsp90, определённую аналогичным способом ($p < 0,05$). В опухолевой ткани эта разница также сохранялась: экспрессия Hsp27 была в 9,2 раза выше, чем Hsp90 ($p < 0,05$).

Аналогичные закономерности отмечены при анализе экспрессии белков по отдельным клеточным компартментам. При оценке цитоплазматической экспрессии содержание Hsp27 превышало содержание Hsp90 в 32,96 раза в строме и в 8,5 раза в опухолевых клетках ($p < 0,05$). При анализе ядерной локализации экспрессия Hsp27 была выше, чем Hsp90, в 136,7 раза в строме и в 11,8 раза в опухоли ($p < 0,05$) (см. Таблицу 4).

Таким образом, как в опухолевой ткани, так и в строме при серозном раке яичников наблюдается значительно более высокая экспрессия Hsp27 по сравнению с Hsp90. Данная тенденция сохраняется как при анализе суммарной экспрессии (по всей клетке), так и при отдельной оценке цитоплазматической и ядерной локализации. При этом в опухолевых клетках преобладает цитоплазматическая экспрессия обоих шаперонов, тогда как в строме подобная закономерность не прослеживается.

Сравнительный анализ экспрессии Hsp27 и Hsp90 в тканях серозного рака яичников и пограничных опухолей (ПОЯ) показал, что в последнем случае количество Hsp-позитивных клеток достоверно ниже. Так, при ПОЯ уровень Hsp27-положительных опухолевых клеток был в 7,1 раза ниже, а Hsp90-положительных – в 4,3 раза ниже, чем при серозной карциноме ($p < 0,0001$ и $p = 0,0018$ соответственно). Эти различия иллюстрированы на Рисунках 16 и 17, демонстрирующих результаты иммуногистохимического окрашивания первичной опухоли одной из пациенток с использованием антител к Hsp27 и Hsp90.

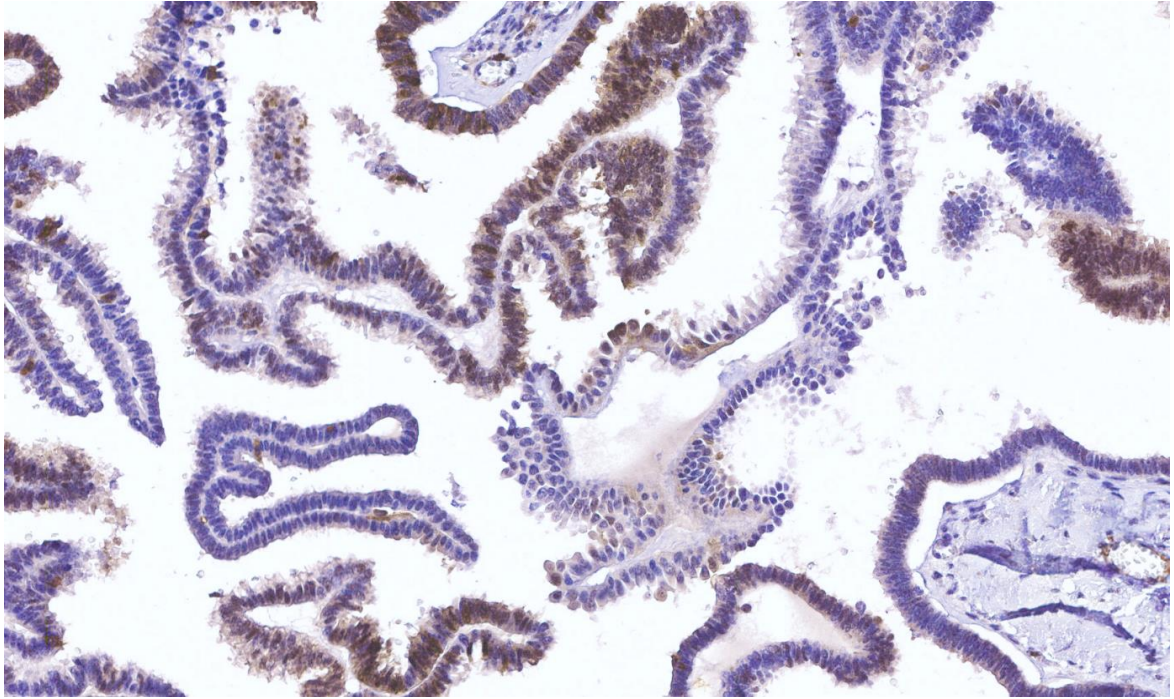


Рисунок 16 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp27 в ткани пограничной серозной опухоли яичника (стадия IIIb по FIGO). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$

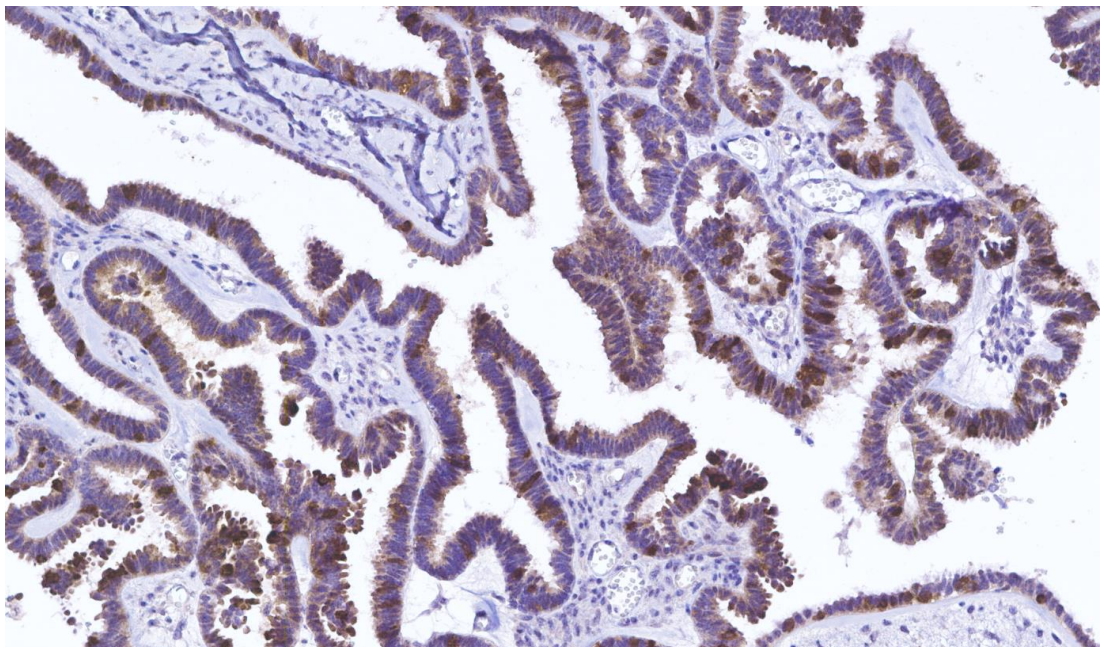
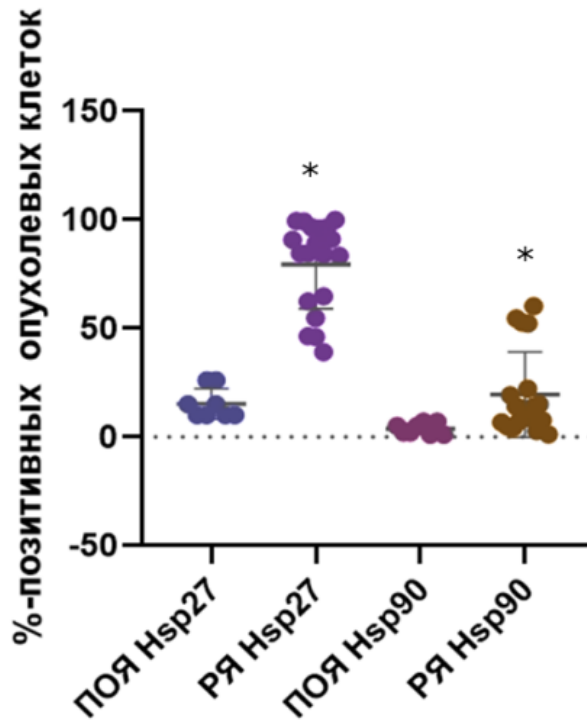


Рисунок 17 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp90 в ткани пограничной серозной опухоли яичника (стадия IIIb по FIGO). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$



Примечание: * – $p < 0,005$ по сравнению с РЯ (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 18 – Количество Hsp-позитивных опухолевых клеток при пограничных опухолях яичников (ПОЯ) и раке яичников (РЯ).

Из представленных результатов видно, что уровень экспрессии Hsp27 и Hsp90 в строме достоверно ниже, чем в опухолевых клетках. Это можно объяснить тем, что строма, в отличие от опухолевой паренхимы, в меньшей степени подвержена действию стрессовых факторов, таких как гипоксия, метаболический дефицит и ограниченное поступление питательных веществ. Подобная устойчивость во многом обусловлена наличием хорошо развитой сосудистой сети, а также активными процессами ангиогенеза, индуцированными опухолевыми клетками посредством секреции VEGF-A.

Таким образом, как индуцируемые стрессом белки, Hsp в строме экспрессируются существенно слабее, чем в высоконагруженной паренхиме злокачественной опухоли.

Известно, что опухолевые клетки постоянно находятся в условиях

хронического стресса – ацидоза, гипоксии, дефицита питательных веществ и метаболической перегрузки. Это приводит к изменению их энергетического метаболизма в сторону преобладания гликолиза, сопровождающегося повышенным потреблением глюкозы и снижением продукции АТФ. Такая перестройка, известная как эффект Варбурга, наблюдается во многих видах злокачественных опухолей [116].

Учитывая, что Hsp90 является АТФ-зависимым шапероном, его функция в условиях энергетического дефицита ограничивается. В этих условиях преимущество получает Hsp27, активность которого не требует наличия АТФ [156] Это подтверждается и нашими результатами.

Кроме того, показано, что Hsp27, активируя сигнальный путь Hsp27/Akt/НК2, участвует в перепрограммировании энергетического метаболизма опухолевых клеток, способствуя повышению гликолитической и митохондриальной активности [3, 155].

Как видно из Таблицы 5, цитоплазматическая экспрессия Hsp27 и Hsp90 существенно превышает их ядерную локализацию. Это объясняется тем, что оба белка преимущественно функционируют в цитоплазме, хотя и способны к транслокации в ядро. Hsp27, как было показано, может проникать в ядро пассивным транспортом через ядерные поры, находясь в мономерной или димерной форме [240].

Дополнительно установлено, что фосфорилирование Hsp27 способствует образованию малых олигомеров и индуцирует его транспорт в ядро [263]. В свою очередь, транслокация Hsp90 регулируется рецепторами стероидных гормонов: Hsp90 связывается с гормон-рецепторным комплексом и транспортируется в ядро [203, 261].

Повышенная экспрессия белков теплового шока – универсальный механизм клеточной адаптации к стрессу. Установлено, что Hsp участвуют в поддержании функциональности онкогенных белков, ингибировании апоптоза, уклонении от иммунного надзора и формировании лекарственной устойчивости [156, 263]. Особенно Hsp90 рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза при

различных опухолях – лёгкого, молочной железы, пищевода, мочевого пузыря, тимомы, меланомы и лейкемии [156].

Сверхэкспрессия или фосфорилирование Hsp27 также коррелируют с агрессивным течением злокачественных новообразований – рака молочной железы, яичников, эндометрия, лёгких, печени и предстательной железы [89, 107, 156].

Hsp27 может блокировать апоптоз за счёт прямого взаимодействия с каспазой-3 и цитохромом с, а также через PI3K-зависимые сигнальные каскады, препятствующие транслокации Bax в митохондрию [2]. Кроме того, Hsp27 способен инактивировать p53 и модулировать каспазо-независимые пути гибели клеток через взаимодействие с Bax, повышая выживаемость опухолевых клеток.

Полученные нами данные показывают, что экспрессия Hsp27 и Hsp90 при серозной карциноме яичников значительно превышает таковую при пограничных опухолях. Учитывая, что ПОЯ характеризуются промежуточной степенью злокачественности между доброкачественными и злокачественными опухолями, выявленная экспрессия Hsp в них выше, чем в доброкачественной строме, но существенно ниже, чем в паренхиме серозного рака.

Обнаруженные различия в экспрессии Hsp27 и Hsp90 между стромой и опухолью, а также между серозной карциномой и ПОЯ, подчёркивают их значимую роль в патогенезе. Высокая экспрессия в паренхиматозных элементах опухоли указывает на активное участие этих белков в механизмах опухолевого роста, метаболической адаптации и защиты от стрессов. Особенно показательным, что во всех анализируемых компартментах экспрессия Hsp27 значительно превышает Hsp90, что, вероятно, обусловлено АТФ-независимым механизмом действия первого, повышающим его устойчивость в условиях энергетического дефицита (эффект Варбурга).

Таким образом, различия в экспрессии Hsp27 и Hsp90 могут быть использованы как диагностические и прогностические маркеры. Более чем четырёхкратное увеличение количества Hsp-позитивных клеток при серозной карциноме по сравнению с ПОЯ позволяет рассматривать их как потенциальные

дифференциальные маркёры при гистологической верификации степени злокачественности. С практической точки зрения, выявленные особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 открывают возможности для их использования в качестве терапевтических мишеней. Современные подходы к таргетной терапии, нацеленные на модуляцию активности шаперонов, особенно в аспекте преодоления лекарственной устойчивости и иммуносупрессии, позволяют рассчитывать на значительный прогресс в лечении серозного рака яичников.

3.2 Различные популяции опухолевых клеток (с признаком стволовости, с признаком эпителиально-мезенхимального перехода, атипичных/гибридных форм) в асцитической жидкости при серозных карциномах и пограничных опухолях яичников

На следующем этапе исследования была проведена фенотипическая характеристика опухолевых клеток, циркулирующих в асцитической жидкости, у пациенток с серозным раком яичников и пограничными опухолями яичников. С этой целью применялись методы многоцветной проточной цитометрии, включая проточную цитометрию с визуализацией, что позволило получить подробное представление о гетерогенности опухолевой популяции.

Анализ показал значительное разнообразие фенотипов опухолевых клеток в АЖ у пациенток с опухолями яичников, включая клетки с признаками стволовости (CD44⁺, CD133⁺, CD24⁺), эпителиально-мезенхимального перехода (N-cadherin⁺), а также гибридные формы, сочетающие эпителиальные и лейкоцитарные маркеры (EpCAM⁺CD45⁺).

В Таблице 6 представлены количественные характеристики различных популяций опухолевых клеток, выявленных в асцитической жидкости у пациенток с ПОЯ и РЯ.

Таблица 6 – Концентрации различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (клеток/ мм³) в группах больных с пограничными опухолями и раком яичников (Ме (Q1-Q3))

Фенотип клеток, клеток/мм ³	Группа ПОЯ	Группа РЯ	P (критерий Манна – Уитни)
CD45 ⁻ EpCam ⁺	0,00 (0,00–0,025)	2,750 (0,235–69,380)	p = 0,0001
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD44 ⁻	0,00 (0,00–0,005)	2,200 (0,002–37,570)	p = 0,0041
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD44 ⁻ CD24 ⁺	0,00 (0,00–0,00)	0,190 (0,00–7,010)	p = 0,0132
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD44 ⁻ CD24 ⁻ Ncadherin ⁺	0,00 (0,00–0,00)	0,034 (0,00–0,280)	p = 0,017
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD133 ⁺	0,00 (0,00–0,00)	0,070 (0,025–2,040)	p = 0,051
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD44 ⁺	0,00 (0,00–0,00)	0,920 (0,180–17,80)	p = 0,033
CD45 ⁻ EpCam ⁺ CD44 ⁺ CD24 ⁻ Ncadherin ⁺	0,00 (0,00–0,00)	0,020 (0,00–0,160)	p = 0,132
Атипичные/гибридные CD45 ⁺ EpCam ⁺	0,00 (0,00–0,295)	23,405 (1,580–59,505)	p = 0,0001
Атипичные/гибридные CD45 ⁺ EpCam ⁺ CD44 ⁺	0,080 (0,00–0,160)	18,280 (1,140–49,200)	p = 0,014
Атипичные/гибридные CD45 ⁺ EpCam ⁺ CD133 ⁺	0,040 (0,00–0,080)	17,065 (0,755–46,800)	p = 0,026

Проведённый анализ показал, что количество различных фенотипических популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (АЖ) достоверно различается при серозных карциномах яичников (СРЯ) и пограничных опухолях яичников (ПОЯ). У пациенток с СРЯ концентрация опухолевых клеток – как обладающих признаками стволовости, так и не обладающих ими – была статистически значимо выше по сравнению с пациентками, страдающими ПОЯ.

Особенно выраженные различия зафиксированы в отношении атипичных или гибридных клеток, коэкспрессирующих эпителиальные и лейкоцитарные маркеры (EpCAM⁺CD45⁺), а также в их подгруппах с признаками стволовости (CD44⁺, CD133⁺). В таблице 6 приведены количественные характеристики соответствующих клеточных субпопуляций, выявленных в АЖ у пациенток обеих клинических групп.

На Рисунках 19 и 20 представлены визуальные данные, иллюстрирующие методологию исследования: фрагмент протокола многоцветной проточной цитометрии при оценке популяций EpCAM⁺-клеток в асцитической жидкости у пациентки с серозной карциномой (Рисунки 19 и 20). Изображения позволяют наглядно продемонстрировать морфологические особенности клеток с разным иммунофенотипом, включая гибридные формы с коэкспрессией эпителиальных и гемопоэтических маркеров.

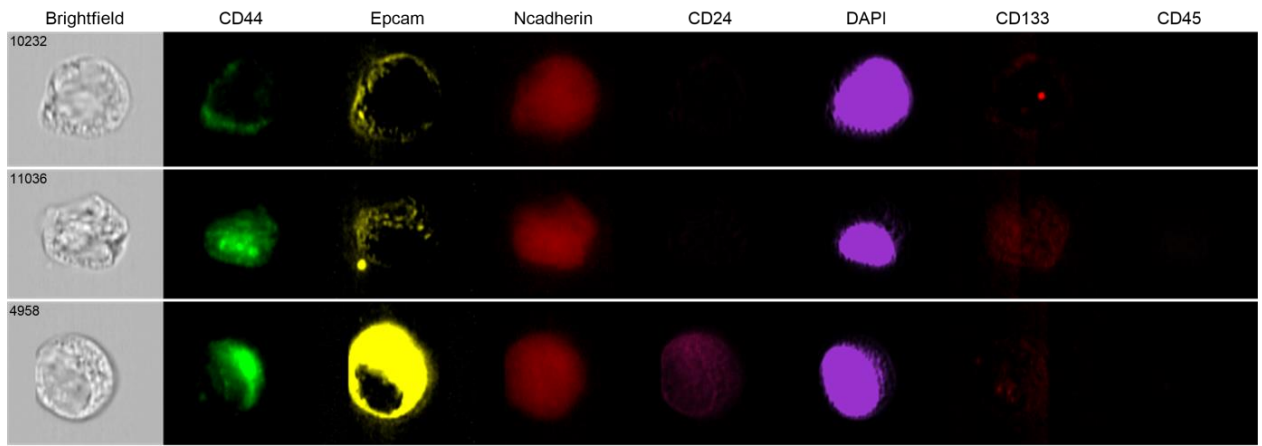


Рисунок 19 – Гибридные (атипичные) опухолевые клетки в асцитической жидкости: двойная экспрессия ЕpСAM и CD45 (ЕpСAM⁺CD45⁺). Окраска: многоцветная проточная цитометрия

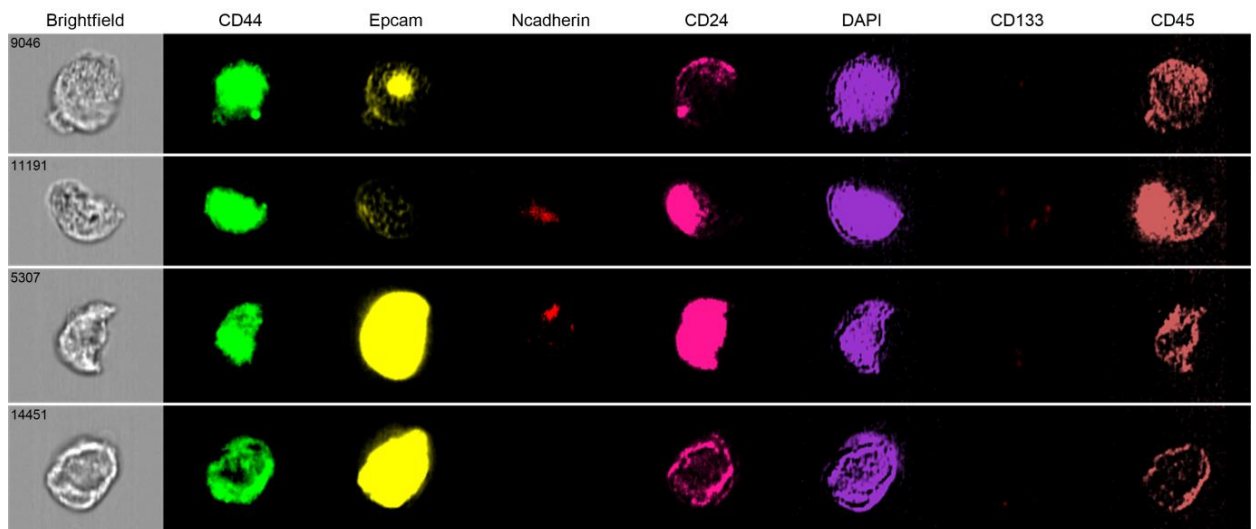
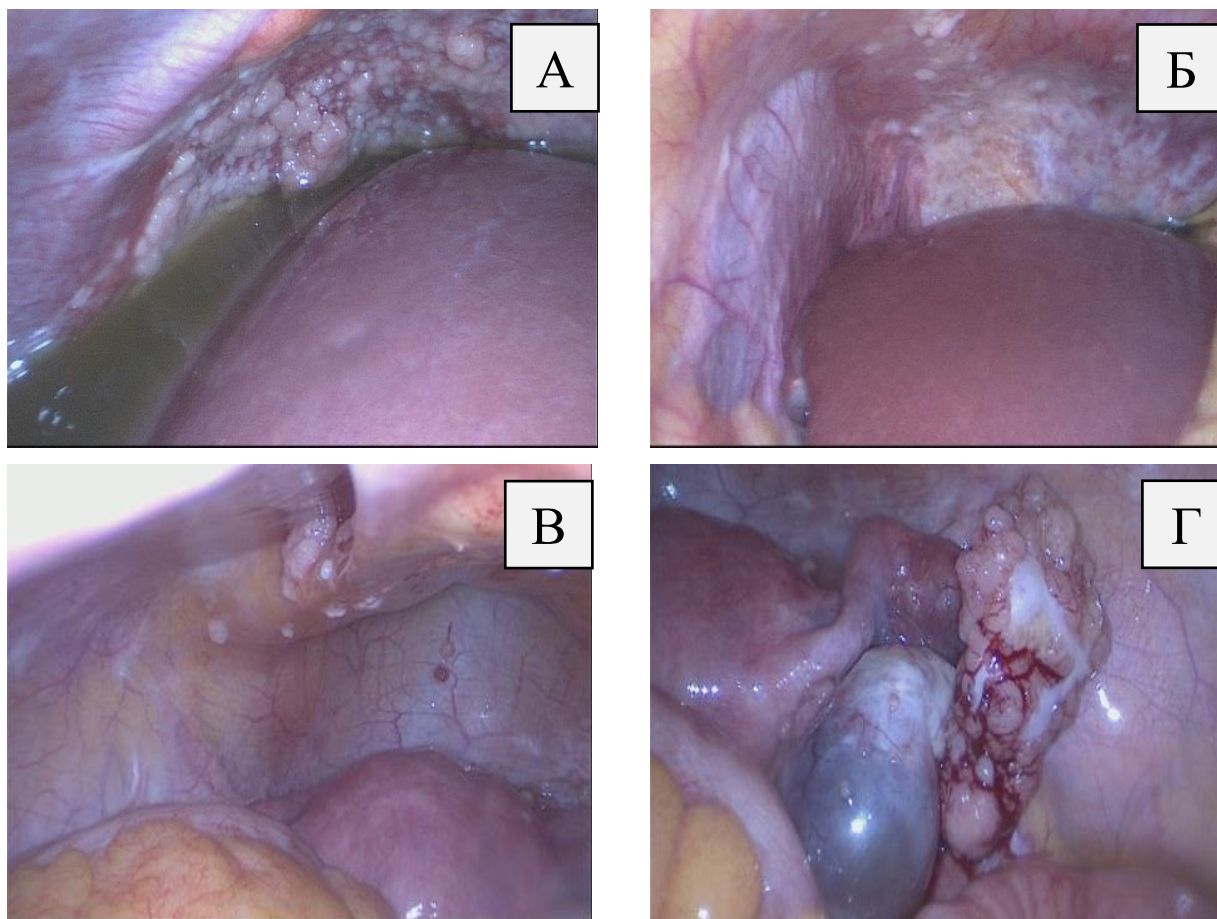


Рисунок 20 – Микрофотографии различных популяций ЕpСAM-положительных клеток в асцитической жидкости у пациентки с серозным раком яичников, полученные с использованием проточной цитометрии с визуализацией на аппарате ImageStreamX (Amnis)

Рисунок 21 иллюстрирует интраоперационные находки, полученные при лапароскопии у пациентки с серозной карциномой яичников. Отмечается выраженный канцероматоз брюшины с множественными инфильтративными

узлами, сливающимися участками поражения и вовлечением различных отделов диафрагмальной поверхности. Эти данные служат клиническим подтверждением диссеминированного характера опухолевого процесса и коррелируют с высокой концентрацией опухолевых клеток в асцитической жидкости.



Примечание: Изображения получены во время лапароскопии с использованием стойки Karl Storz: А – канцероматоз абдоминальной поверхности правого купола диафрагмы; Б – канцероматоз абдоминальной поверхности левого купола диафрагмы; В, Г – канцероматоз области малого таза с вовлечением в процесс правого придатка, тела матки и петель кишечника.

Рисунок 21 – Фотографии брюшной полости пациентки В., 50 лет, с диагнозом: серозный рак яичников, стадия T3cNxM0, индекс перитонеального канцероматоза (PIV) = 8

В результате проведённого исследования в асцитической жидкости у пациенток с опухолями яичников были выявлены разнообразные популяции

опухолевых клеток: атипичные/гибридные формы, клетки с признаками стволовости, с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), а также клетки с сочетанием этих признаков. Наряду с опухолевыми элементами были идентифицированы также стромальные и иммунные клеточные популяции. Выявление и характеристика таких субпопуляций может иметь практическое значение при оценке прогноза и прогнозировании ответа на химиотерапию.

Данные литературы подтверждают важность маркеров CD44, CD24 и EpCAM, входящих в наиболее изученную диагностическую панель. Экспрессия этой триады в клеточных линиях OVCAR-5, SKOV-3 и IGROV-1 ассоциировалась с повышенной колониобразующей способностью, коротким безрецидивным интервалом *in vivo* после ксенотрансплантации и более выраженной инвазивной активностью *in vitro* по сравнению с клетками фенотипа CD44⁻CD24⁻EpCAM⁻. Интересно, что применение химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубицин, цисплатин и паклитаксел, способствовало увеличению доли этих клеток, тогда как антимюллеров гормон (MIS) демонстрировал обратный эффект, эффективно подавляя их рост [190].

В другом исследовании, направленном на оценку механизмов лекарственной устойчивости, показано, что фракция CD24⁺, выделенная из опухоли яичника, была значительно более резистентной к цисплатину *in vitro* по сравнению с CD24⁻-клетками. CD24⁺ клетки также проявляли более высокую туморогенность, что подтверждалось меньшим временем до появления опухоли у nude-мышей после трансплантации эквивалентного количества CD24⁺ и CD24⁻ клеток. Кроме того, CD24⁺ клетки демонстрировали повышенную экспрессию мРНК «стволовых» генов (Nestin, β -catenin, Bmi-1, Oct4, Oct3/4, Notch1 и Notch4), а также пониженный уровень экспрессии E-cadherin по сравнению с CD24⁻ клетками [50].

Результаты настоящего клинического исследования полностью согласуются с этими данными. В частности, популяции EpCAM⁺CD44⁺CD24⁺CD133⁺CD117⁺ клеток характеризуются повышенным онкогенным потенциалом и способностью к метастазированию *in vivo* [44, 50].

Эксперименты на мышах (NOD/Shi-scid/IL-2R γ null) показали, что клетки CD24⁺ и CD133⁺ обладают повышенной способностью к сферообразованию, инициации опухолевого роста и распространению *in vivo*. При этом CD24⁺ клетки имели более выраженный мезенхимальный фенотип с высокой экспрессией EMT-маркеров Twist1, Snail и Vimentin. Важно, что и CD24⁻ клетки также сохраняли опухолеиницирующую способность, хотя и в меньшей степени, что может быть связано с более низкой пролиферативной активностью стволоподобных субпопуляций в данной группе [49].

Особый интерес представляют гибридные опухолевые клетки и многоклеточные агрегаты, значение которых в канцерогенезе активно изучается. Такие структуры были ранее описаны при раке молочной железы, лёгкого, яичников и колоректальном раке [47, 52, 164]. Подобные гибридные формы, возникшие в результате слияния эпителиальных клеток с клетками крови, были выявлены и при метастазировании эпителиальной карциномы яичников [223], а также в случае колоректального рака [90].

Полученные приоритетные данные, показывающие значительно высокие концентрации атипичных/гибридных Epcam⁺CD45⁺ клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников, по сравнению с концентрацией данных клеток у больных ПОЯ (Таблица 6, $p = 0,0001$), наличие прямой связи заменой силы между концентрацией атипичных/гибридных клеток в асцитической жидкости и стадией опухолевого процесса ($R = 0,679$, $p = 0,001$), а также прямой высокой силы корреляционной связи с индексом канцероматоза (PIV) ($R = 0,74$, $p = 0,0006$), позволили разработать способ прогнозирования риска опухолевой прогрессии у больных раком яичников (патент на изобретение RU 2816339 C1 от 28.03.2024. Заявка № 2023120150 от 31.07.2023).

Интересные результаты были получены при сопоставлении морфологии и экспрессии кадгеринов. Клетки, экспрессирующие N-cadherin, формировали плотные сферические структуры, тогда как E-cadherin⁺ клетки демонстрировали более рыхлую адгезию и меньшую способность к агрегированию [114].

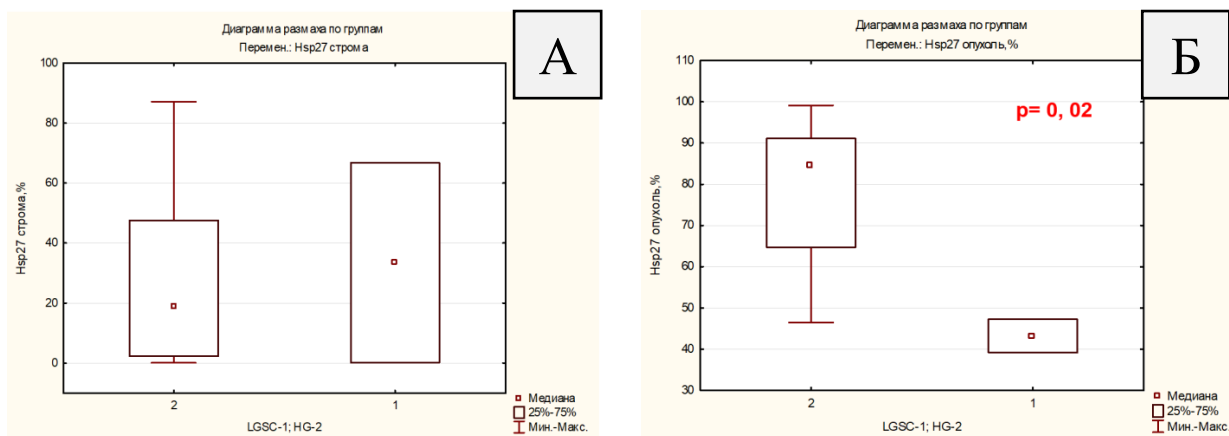
Таким образом, полученные нами данные демонстрируют высокую

гетерогенность опухолевых клеток в асцитической жидкости у пациенток с серозным раком яичников. Обнаружение в АЖ атипичных/гибридных EpCAM⁺-клеток, включая популяции с признаками стволовости и EMT, подтверждает наличие фенотипически пластичной опухолевой субпопуляции, потенциально ответственной за прогрессию, метастазирование и химиорезистентность. С позиции современной клеточной биологии, эти находки требуют дальнейшего углублённого изучения и могут стать основой для разработки персонализированных терапевтических стратегий в будущем.

3.3 Взаимосвязь особенности презентации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани первичной опухоли с концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозными опухолями яичников

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани первичной опухоли и её строме у пациенток с серозными опухолями яичников, дифференцированных по степени злокачественности.

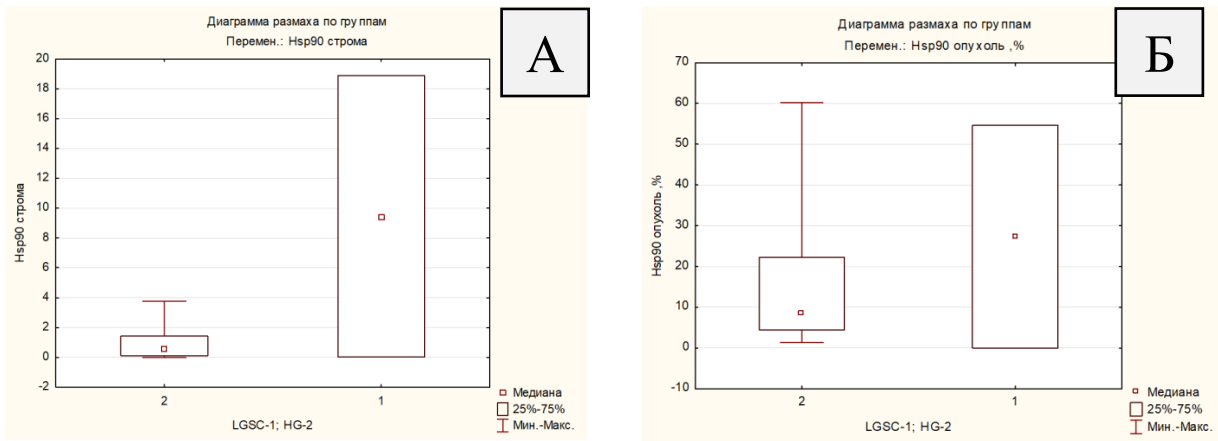
Результаты анализа показали, что уровень экспрессии Hsp27 и Hsp90 в строме серозной карциномы яичников (СРЯ) высокой (high-grade, HG) и низкой (low-grade, LG) степени злокачественности не демонстрировал статистически значимых различий (Рисунки 22 и 23). В то же время в опухолевом компоненте выявлены достоверные различия между HG- и LG-группами: экспрессия Hsp27 как в цитоплазме, так и в ядрах опухолевых клеток оказалась статистически выше у пациенток с опухолями высокой степени злокачественности (Рисунки 22(Б) и 24).



Примечание: указаны медианные значения; статистически значимые различия в экспрессии Hsp27 выявлены в опухолевом компоненте ($p < 0,05$).

Рисунок 22 – Уровень экспрессии Hsp27 у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности: А – в стромальных элементах; Б – в опухолевых клетках

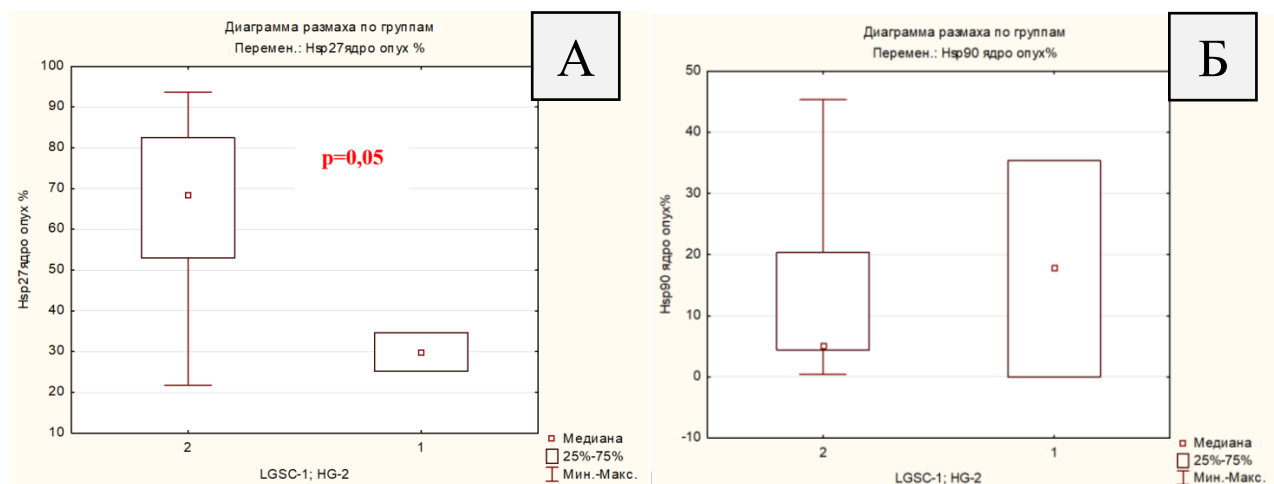
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что различия в экспрессии Hsp27 между серозными опухолями низкой и высокой степени злокачественности локализуются преимущественно в опухолевом компартменте. При этом увеличение экспрессии Hsp27 у пациенток с высокодифференцированными опухолями охватывает как цитоплазматическое, так и ядерное распределение белка. Стромальный компонент не продемонстрировал достоверной вариабельности, что подчёркивает специфичность данного маркера для опухолевых клеток при высокозлокачественных формах СРЯ.

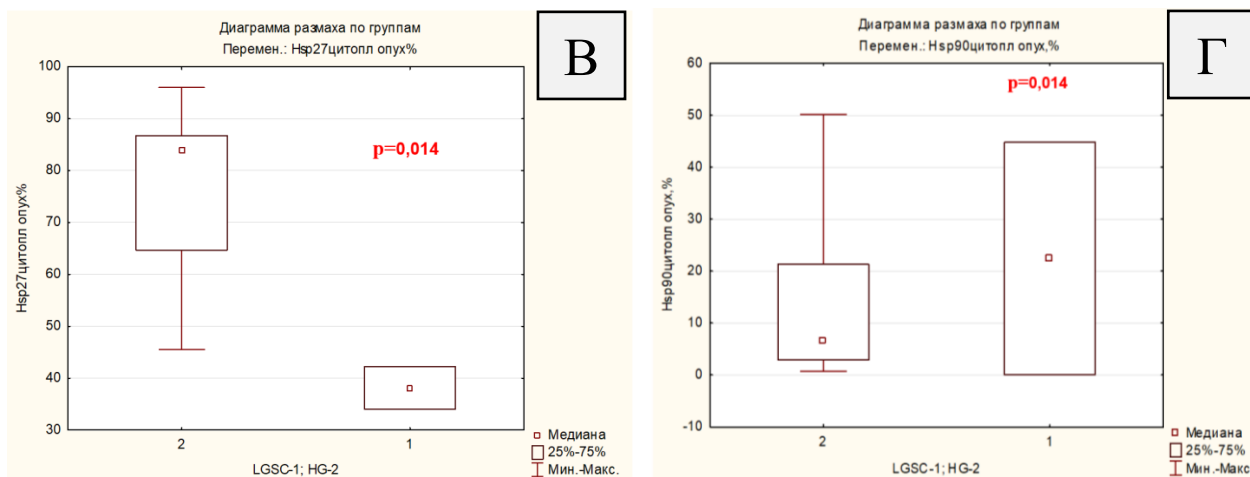


Примечание: достоверных различий в экспрессии Hsp90 между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Рисунок 23 – Экспрессия Hsp90 у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности: А – в строме; Б – в опухолевом компоненте

В отличие от Hsp27, экспрессия шаперона Hsp90 не показала значимых различий между группами опухолей различной степени злокачественности, ни в строме, ни в опухоли. Это может быть обусловлено как различиями в механизмах регуляции этих белков, так и различиями в их зависимости от метаболического статуса опухоли. Тем не менее, внутриклеточная локализация Hsp90 сохраняет значение для оценки его роли в клеточных адаптационных процессах, что дополнительно проанализировано на следующем этапе исследования.

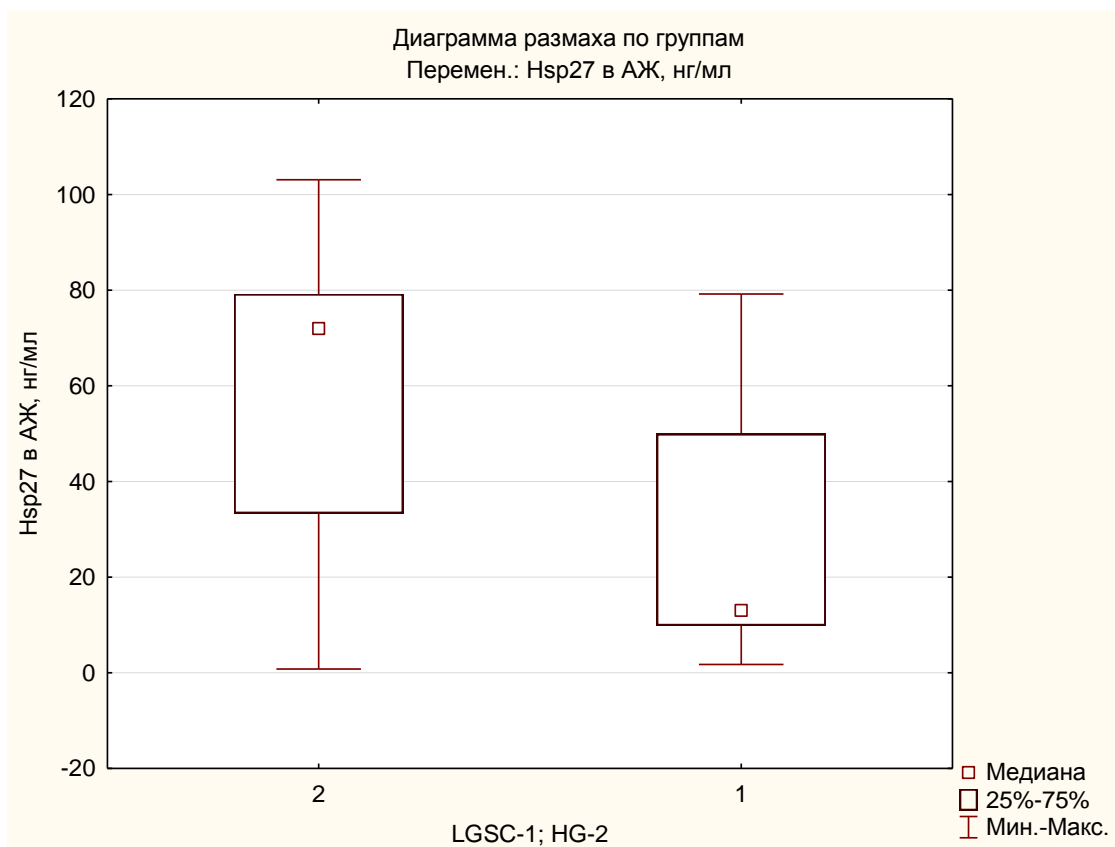




Примечание: при высокой степени злокачественности наблюдается достоверное повышение как ядерной, так и цитоплазматической экспрессии Hsp27 ($p < 0,05$); различия в экспрессии Hsp90 менее выражены.

Рисунок 24 – Особенности внутриклеточной экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках серозной карциномы яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности: А – количество опухолевых клеток с ядерной экспрессией Hsp27; Б – с ядерной экспрессией Hsp90; В – с цитоплазматической экспрессией Hsp27; Г – с цитоплазматической экспрессией Hsp90

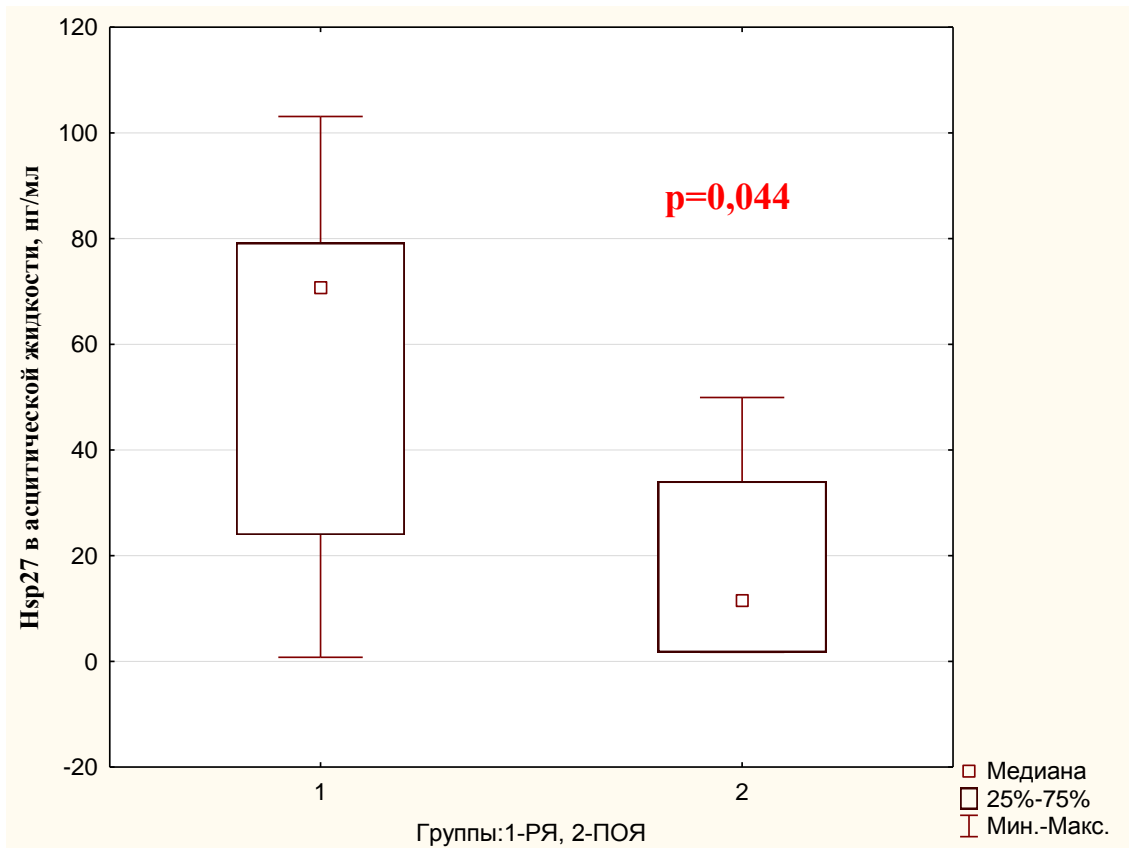
Проведённый иммуноферментный анализ (ELISA) показал, что концентрация белка Hsp27 в асцитической жидкости у пациенток с серозной карциномой яичников низкой степени злокачественности составила медиану 13,09 нг/мл (интерквартильный размах: 9,88–49,95), тогда как у пациенток с опухолями высокой степени злокачественности медианное значение достигло 71,98 нг/мл (33,36–79,20). Несмотря на видимое отличие в показателях между группами, статистически значимых различий выявлено не было (двусторонний точный критерий Манна – Уитни, $p = 0,18$) (Рисунок 25).



Примечание: различия между группами не достигли статистической значимости (критерий Манна – Уитни, $p = 0,18$).

Рисунок 25 – Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности

Следует отметить, что при сравнительном анализе асцитической жидкости у пациенток с серозной карциномой яичников и пограничными опухолями яичников (ПОЯ) было выявлено достоверное различие в концентрации молекулярного шаперона Hsp27. У больных с серозной карциномой уровень Hsp27 в асцитической жидкости оказался статистически значимо выше, чем у пациенток с ПОЯ ($p = 0,044$) (Рисунок 26). В количественном выражении концентрация Hsp27 в группе СРЯ превышала аналогичный показатель при ПОЯ в 6,2 раза, что может отражать более высокий уровень клеточного стресса и метаболической активности при злокачественном типе опухоли.

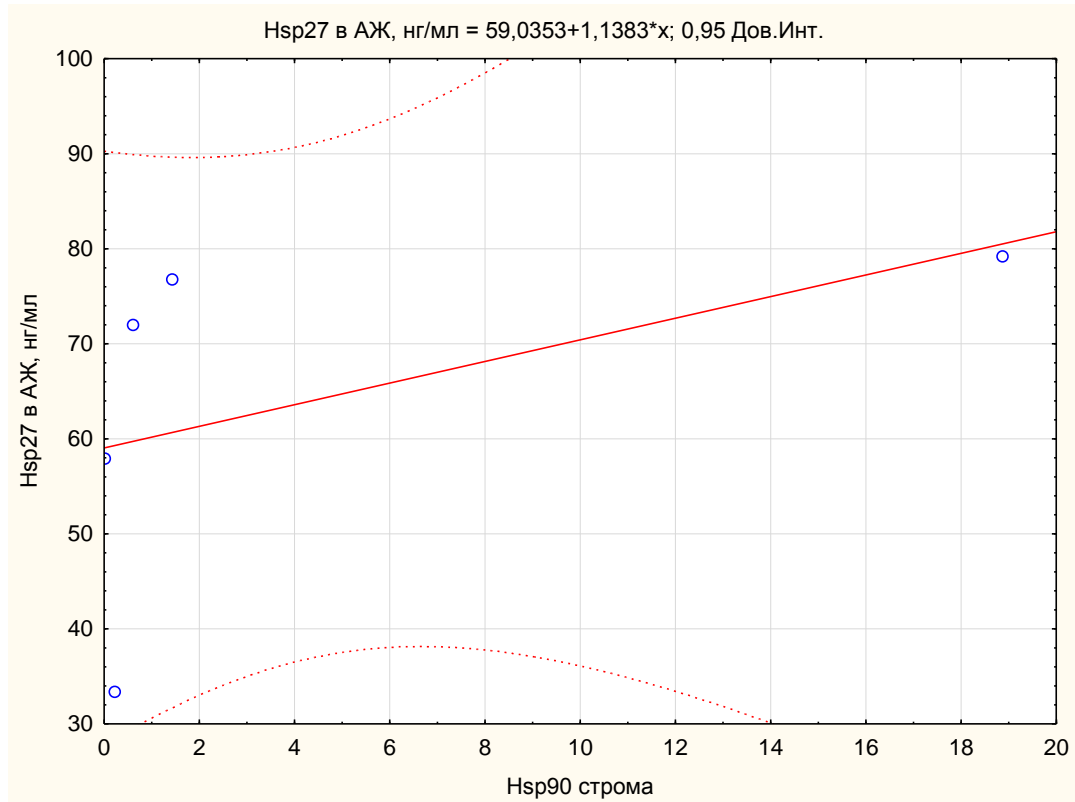


Примечание: выявлено достоверное повышение уровня Hsp27 при серозной карциноме по сравнению с пограничными опухолями (критерий Манна – Уитни, $p = 0,044$).

Рисунок 26 – Концентрация Hsp27 (нг/мл) в асцитической жидкости у больных с серозной карциномой яичников (1) и пограничными опухолями яичников (2)

Оценка взаимосвязи между особенностями экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани первичной опухоли и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозными опухолями яичников выявила интересные и в то же время неоднозначные результаты. Проведённый корреляционный анализ показал, что количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток не демонстрировало статистически значимой связи с уровнем Hsp27 в асцитической жидкости. Однако при анализе стромального компонента была выявлена выраженная прямая корреляционная зависимость высокой силы по шкале Чеддока между числом Hsp90-положительных клеток в строме серозной карциномы яичников и концентрацией Hsp27 в асците (коэффициент Спирмена $R = 0,90$; $p = 0,037$) (Рисунок 27).

Примечательно, что ни количество Hsp27-позитивных клеток в опухолевом компартменте, ни их стромальная экспрессия не продемонстрировали статистически значимой взаимосвязи с уровнем Hsp27 в асцитической жидкости, что, вероятно, указывает на более сложные, опосредованные механизмы регуляции секреции этого шаперона в опухолевой микросреде.



Примечание: выявлена достоверная прямая корреляция высокой силы по шкале Чеддока (коэффициент Спирмена $R = 0,90$; $p = 0,037$).

Рисунок 27 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости и количеством Hsp90-положительных клеток в строме опухолевой ткани у больных с серозным раком яичников

В результате проведённого анализа установлено, что экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках серозной карциномы яичников достоверно выше при высокой степени злокачественности по сравнению с опухолями низкой степени. Эта закономерность проявляется как в цитоплазматической, так и в ядерной

локализации белка, что подчёркивает его потенциальную роль в агрессивном фенотипе опухоли. В то же время уровень экспрессии Hsp90 не продемонстрировал статистически значимых различий между группами, что может свидетельствовать о менее выраженной зависимости этого шаперона от степени злокачественности.

Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости была в целом выше при HG-СРЯ по сравнению с LG-СРЯ, однако различие не достигло статистической значимости. При этом при сравнении СРЯ и ПОЯ выявлено достоверное повышение уровня Hsp27 в асците у пациенток с карциномой, что подтверждает потенциальное значение Hsp27 как биомаркера опухолевой агрессии. Интересным является выявление сильной положительной корреляции между количеством Hsp90-позитивных клеток в строме и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости, тогда как для опухолевой экспрессии Hsp27 и Hsp90 такой зависимости не установлено. Это указывает на вероятное участие стромальных элементов в регуляции секреции Hsp27 в асцит, что требует дальнейших исследований.

Полученные данные подчёркивают необходимость комплексного подхода к интерпретации экспрессии шаперонов, учитывающего не только локализацию в ткани, но и биохимические параметры микросреды опухоли, в частности асцитической жидкости.

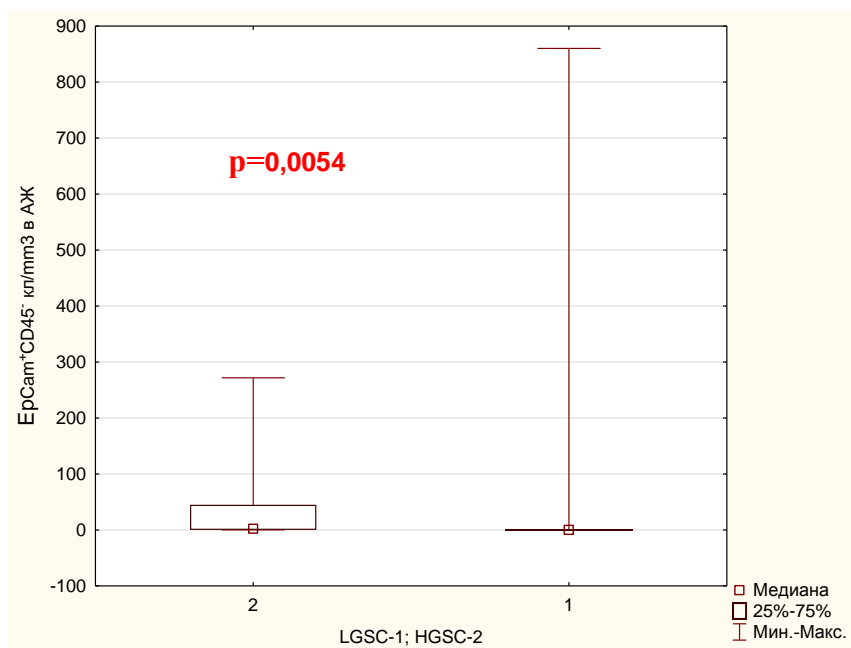
3.4 Взаимосвязь клинико-морфологических параметров серозных карцином яичников с различными популяциями Ерсам-положительных опухолевых клеток и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости

На данном этапе исследования была предпринята попытка установить связь между клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса и фенотипическим составом опухолевых клеток, выявляемых в асцитической жидкости у пациенток с серозной карциномой яичников. Особое внимание уделялось популяциям ЕрСАМ-положительных клеток, обладающих признаками стволовости, эпителиально-мезенхимального перехода, а также гибридных

фенотипов, ранее идентифицированных методом многоцветной проточной цитометрии. Параллельно оценивалась корреляция концентрации Hsp27 в асците с количественными характеристиками указанных клеточных субпопуляций. Целью анализа было выявление потенциальных биологических маркеров, отражающих агрессивность опухолевого процесса, степень его злокачественности и распространённость.

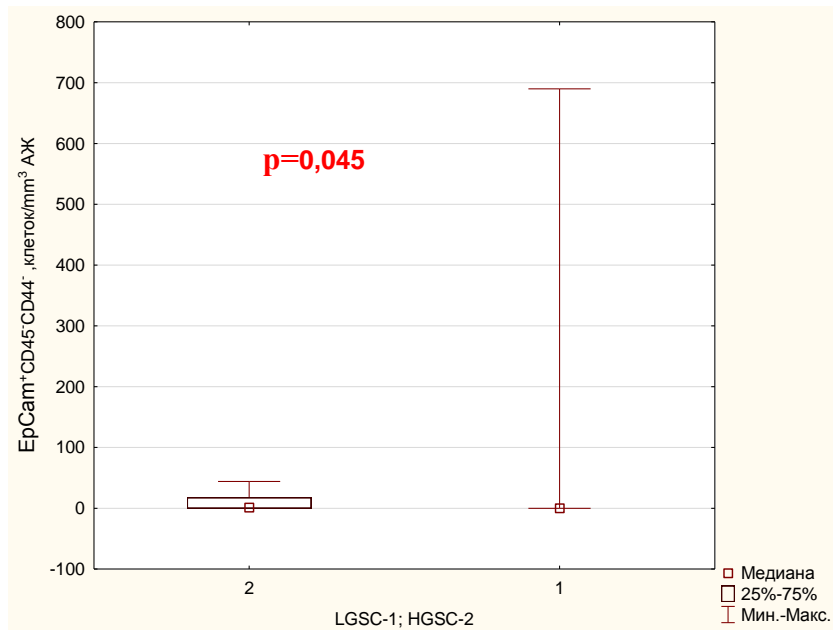
Корреляционный анализ взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и степенью злокачественности серозного рака яичников показал, что как общее количество $ErCAM^+CD45^-$ опухолевых клеток, так и число нестволовых $ErCAM^+CD45^-CD44^-$ клеток продемонстрировали статистически значимые ассоциации со степенью злокачественности. Согласно шкале Чеддока, сила связи варьировала от умеренной до заметной (коэффициент Спирмена $R = 0,58$, $p = 0,0036$ и $R = 0,44$, $p = 0,037$, соответственно).

Кроме того, при сравнении количественных показателей между группами было установлено, что у пациенток с высокозлокачественными серозными карциномами содержание как $ErCAM^+CD45^-$ опухолевых клеток (Рисунок 28), так и нестволовых $ErCAM^+CD45^-CD44^-$ клеток (Рисунок 29) в асцитической жидкости статистически достоверно превышало аналогичные показатели у пациенток с опухолями низкой степени злокачественности ($p = 0,0054$ и $p = 0,045$, соответственно).



Примечание: при высокой степени злокачественности уровень EpCAM⁺CD45⁻ клеток был статистически значимо выше ($p = 0,0054$; критерий Манна – Уитни).

Рисунок 28 – Количество EpCAM⁺CD45⁻ опухолевых клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности

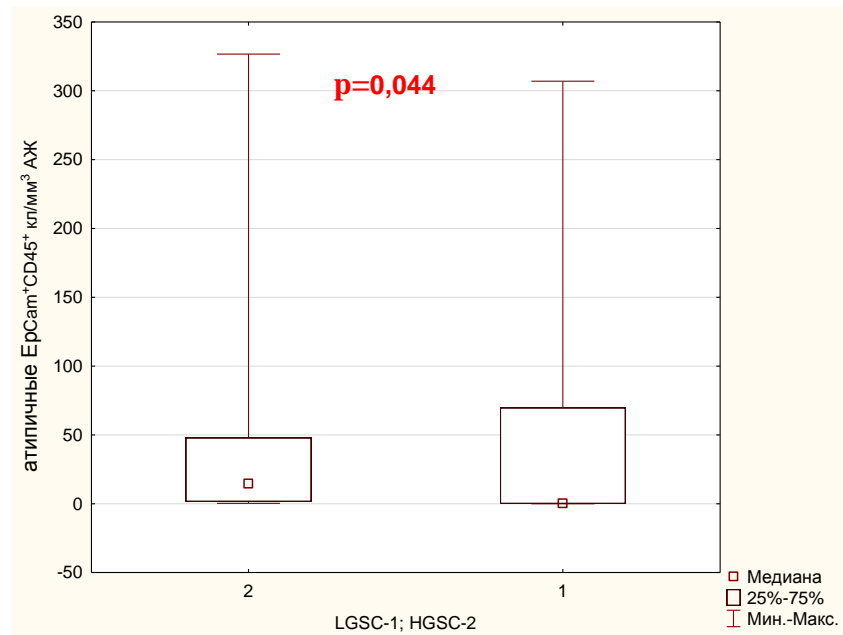


Примечание: выявлено статистически значимое увеличение данной популяции клеток при высокой степени злокачественности ($p = 0,045$; критерий Манна – Уитни).

Рисунок 29 – Количество $\text{EpCAM}^+\text{CD45}^-\text{CD44}^-$ опухолевых клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности

Следует отметить, что концентрация атипичных/гибридных опухолевых клеток, коэкспрессирующих EpCAM и CD45 , в асцитической жидкости была статистически значимо выше у пациенток с серозным раком яичников высокой степени злокачественности по сравнению с пациентками с опухолями низкой степени злокачественности ($p = 0,044$) (Рисунок 30).

Медианное количество $\text{EpCAM}^+\text{CD45}^+$ клеток в асците при высокой степени злокачественности составило $14,50$ клеток/ мм^3 (интерквартильный размах: $1,50$ – $47,95$), тогда как в группе низкой степени злокачественности – $0,22$ клеток/ мм^3 ($0,00$ – $69,81$). Данный фенотип может рассматриваться как потенциальный маркер биологически агрессивного течения опухолевого процесса, отражающий повышенную клеточную пластичность и склонность к формированию гибридных клеток.



Примечание: при высокой степени злокачественности количество EpCAM⁺CD45⁺ клеток было статистически значимо выше ($p = 0,044$; критерий Манна – Уитни).

Рисунок 30 – Количество атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности

Проведенный корреляционный анализ показал наличие значимой прямой взаимосвязи между количеством опухолевых клеток в асцитической жидкости и стадией опухолевого процесса. В Таблице 7 представлены корреляционные взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и стадии серозного рака яичников.

Из представленной таблицы видно, что наиболее заметной и прямой силой связи (по шкале Чеддока) со стадией опухолевого процесса обладают концентрации в асцитической жидкости опухолевых клеток без признаков стволовости (CD45⁻EpCAM⁺CD44⁻), опухолевые клетки с сочетанием признаков стволовости и EMT (CD45-EpCAM⁺CD44⁺CD24⁻Ncadherin⁺), а также атипичные/гибридные EpCAM⁺CD45⁺ клетки, у которых наблюдалось самое высокое значение коэффициента корреляции Спирмена = 0,68 (Таблица 7).

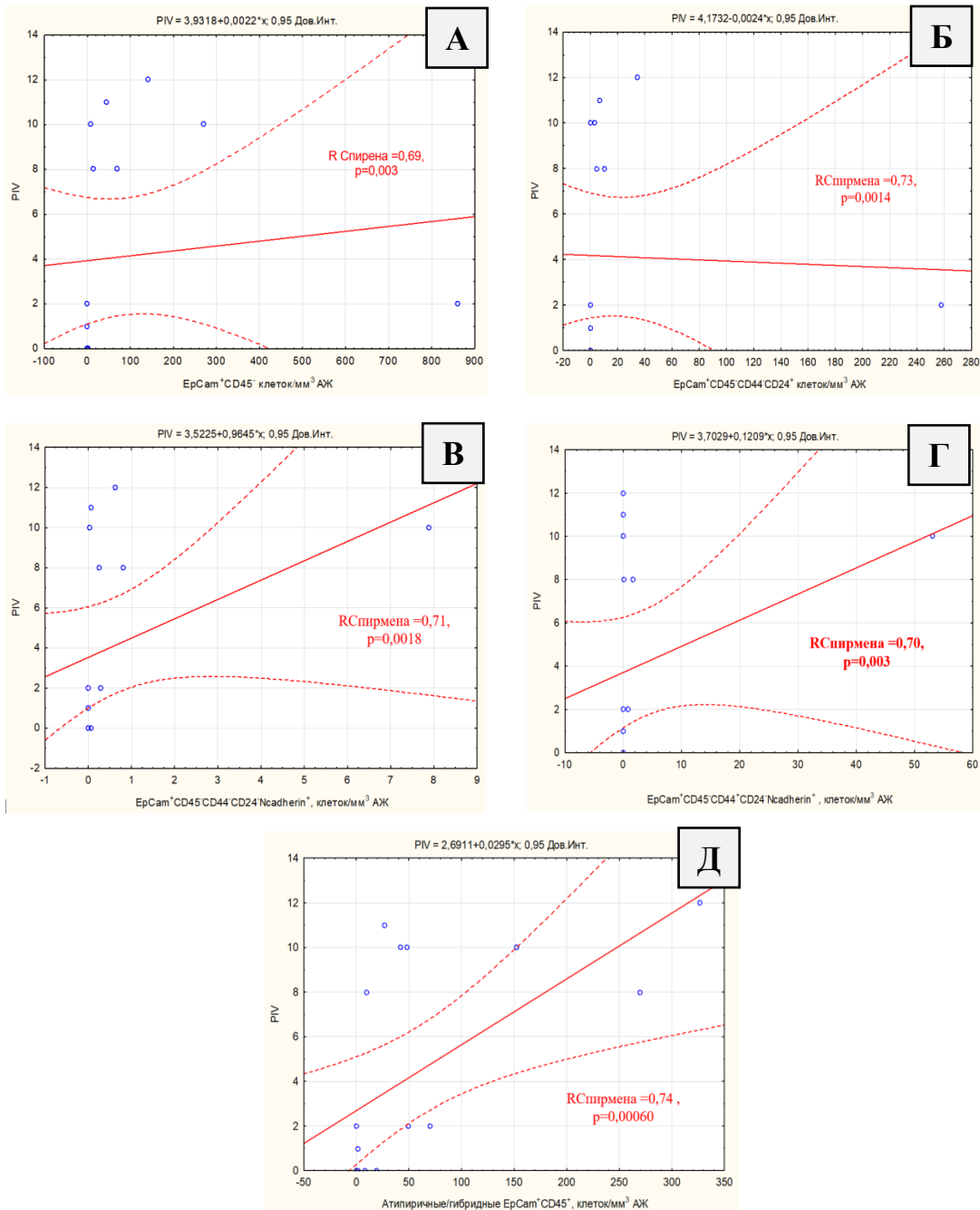
Таблица 7 – Корреляционные взаимосвязи количества различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и стадии серозного рака яичников

Показатели взаимосвязи	Коэффициент корреляции Спирмена – R	t (N-2)	p-уров.
CD45 ⁻ ErCam ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,587	2,906	0,010
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD44 ⁻ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,583	2,871	0,011
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD44 ⁻ CD24 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,543	2,510	0,024
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD44 ⁻ CD24 ⁻ Ncadherin ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,432	1,856	0,083
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD133 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,467	1,907	0,078
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD44 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,534	2,367	0,032
CD45 ⁻ ErCam ⁺ CD44 ⁺ CD24 ⁻ Ncadherin ⁺	0,544	2,512	0,023
Атипичные/гибридные ErCam ⁺ CD45 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,679	3,925	0,001
Атипичные/гибридные ErCam ⁺ CD45 ⁺ CD44 ⁻ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,238	0,950	0,356
Атипичные/гибридные ErCam ⁺ CD45 ⁺ CD44 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,652	3,329	0,004
Атипичные/гибридные ErCam ⁺ CD45 ⁺ CD133 ⁺ (клеток/мм ³) – стадия опухолевого процесса	0,486	2,226	0,040

Анализ взаимосвязи между количеством различных фенотипических популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и индексом канцероматоза (Peritoneal Involvement Value, PIV) продемонстрировал ряд значимых и весьма показательных результатов. Наибольшая степень корреляции с

выраженностью перитонеального поражения была выявлена для трёх фенотипов опухолевых клеток, отличающихся как по степени дифференцировки, так и по потенциальной функциональной роли в прогрессии заболевания.

Так, среди всех изученных популяций наиболее тесную связь с индексом канцероматоза показали опухолевые клетки с фенотипом $EpCAM^+CD45^-CD44^-CD24^+$, характеризующиеся умеренно дифференцированным профилем и возможной пролиферативной активностью (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,73$; $p = 0,0014$). Также высокая сила связи отмечена для популяции $EpCAM^+CD45^-CD44^-CD24^-N-cadherin^+$ ($R = 0,71$; $p = 0,0018$), сочетающей в себе признаки эпителиального и мезенхимального фенотипов, что может свидетельствовать о её инвазивном потенциале. Наиболее выраженная корреляция была установлена для атипичных/гибридных клеток $EpCAM^+CD45^+$ – субпопуляции с признаками клеточной пластичности и возможного происхождения от клеток слияния, обладающих как эпителиальными, так и иммунными чертами ($R = 0,74$; $p = 0,00060$). Эти результаты подчёркивают значимость изучения фенотипических характеристик опухолевых клеток в асците как потенциальных биомаркеров распространённости перитонеального канцероматоза (Рисунок 31).



Примечание: А – количество EpCAM⁺CD45⁻ опухолевых клеток в АЖ; Б – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻CD24⁺ опухолевых клеток в АЖ; В – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻CD24⁻N-cadherin⁺ опухолевых клеток в АЖ; Г – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁺CD24⁻N-cadherin⁺ опухолевых клеток в АЖ; Д – количество атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток в АЖ.

Рисунок 31 – Скаттерплот взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (АЖ) и индексом перитонеального канцероматоза (PIV) у больных серозным раком яичников

Проведённый корреляционный анализ взаимосвязи между концентрацией шаперона Hsp27 в асцитической жидкости и количеством различных фенотипических популяций опухолевых клеток показал, что не все исследуемые клеточные типы обладают статистически значимой связью с уровнем Hsp27 в АЖ.

Тем не менее, достоверные корреляции были выявлены для двух фенотипов:

- нестволовых опухолевых клеток EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻, характеризующихся прямой взаимосвязью умеренной силы с концентрацией Hsp27 (коэффициент Спирмена $R = 0,55$; $p = 0,040$);

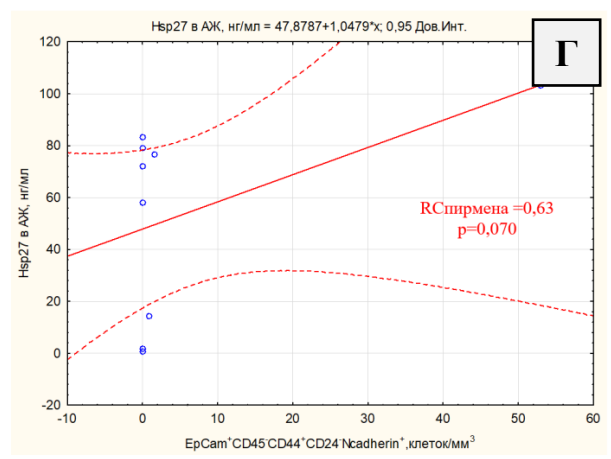
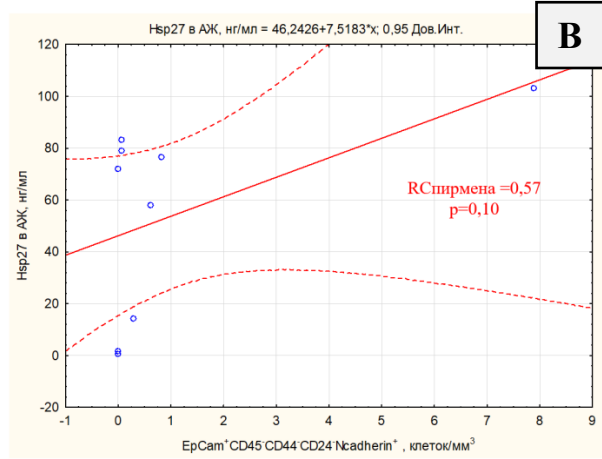
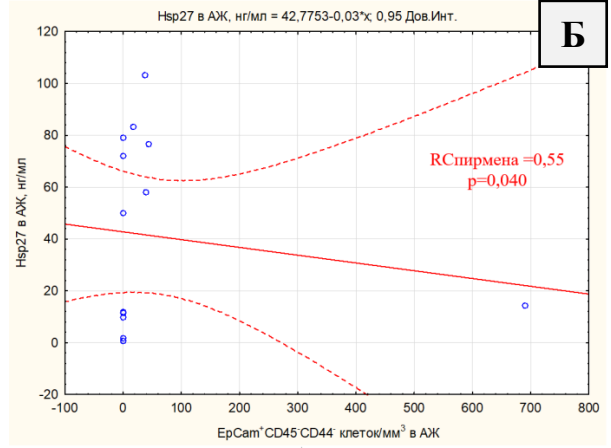
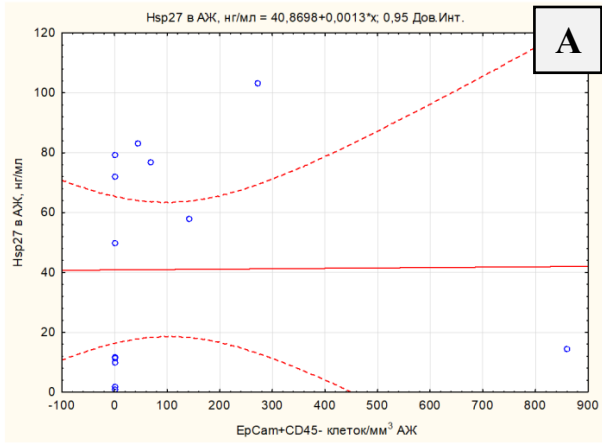
- а также для атипичных/гибридных клеток EpCAM⁺CD45⁺, обладающих наиболее выраженной связью ($R = 0,65$; $p = 0,0068$).

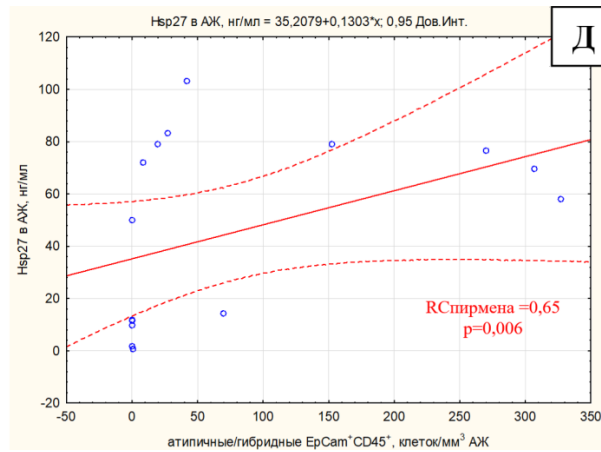
Кроме того, тенденцию к статистически значимой прямой корреляции с уровнем Hsp27 продемонстрировали:

- нестволовые клетки с признаками эпителиально-мезенхимального перехода (EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻CD24⁻N-cadherin⁺; $R = 0,57$; $p = 0,10$);

- и стволовые клетки с признаками ЭМП (EpCAM⁺CD45⁻CD44⁺CD24⁻N-cadherin⁺; $R = 0,63$; $p = 0,070$).

Указанные наблюдения позволяют предположить, что повышение концентрации Hsp27 в асцитической жидкости может быть ассоциировано с присутствием определённых фенотипов опухолевых клеток, в том числе обладающих признаками пластичности и потенциальной инвазивности (Рисунок 32).



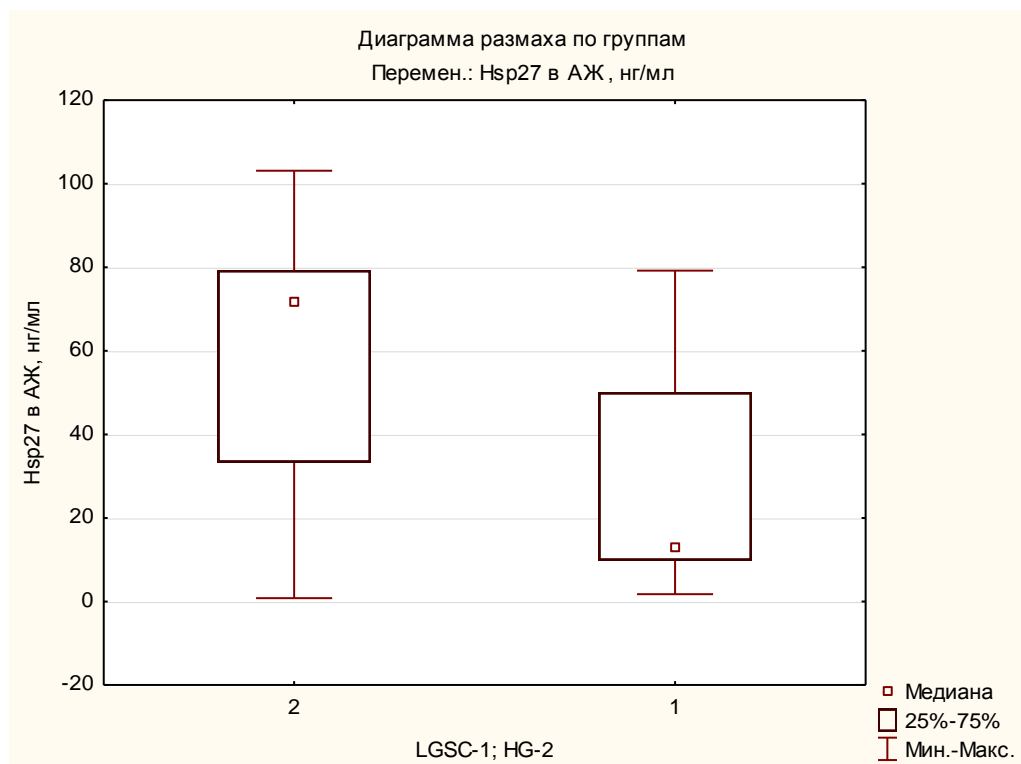


Примечание: А – количество EpCAM⁺CD45⁻ опухолевых клеток в АЖ; Б – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ опухолевых клеток в АЖ; В – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻CD24⁻N-cadherin⁺ опухолевых клеток в АЖ; Г – количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁺CD24⁻N-cadherin⁺ опухолевых клеток в АЖ; Д – количество атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток в АЖ.

Рисунок 32 – Скаттерплот взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (АЖ) и концентрацией шаперона Hsp27 в АЖ у больных серозным раком яичников

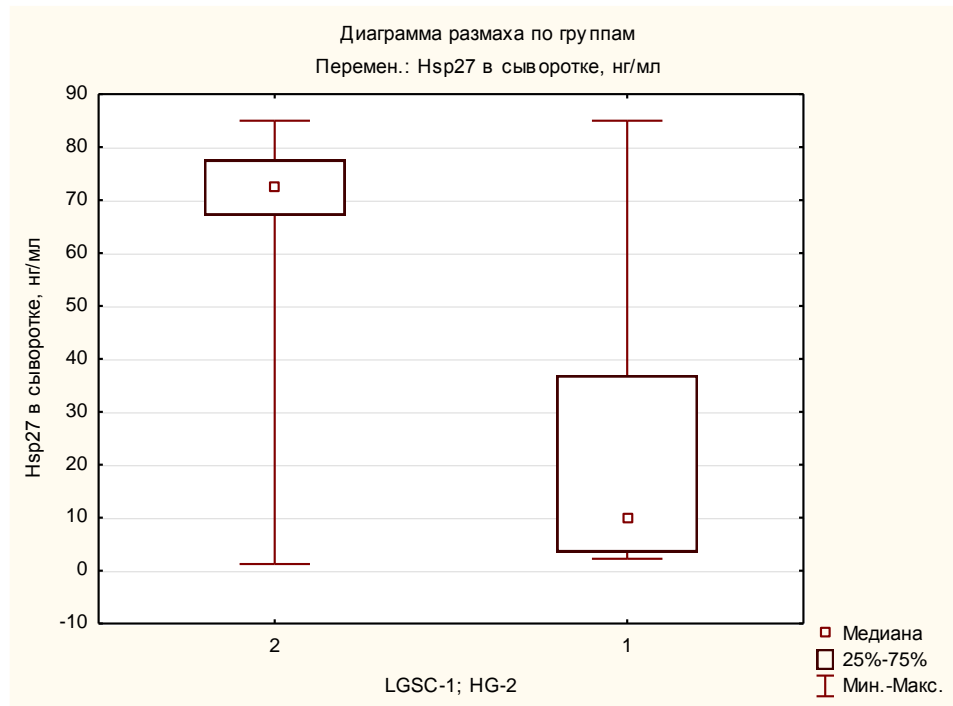
Интересным фактом, выявленным в ходе исследования, стало отсутствие статистически значимого различия в концентрации Hsp27 в асцитической жидкости между пациентками с серозной карциномой яичников высокой (HG) и низкой (LG) степени злокачественности (Рисунок 33). Несмотря на различие в злокачественном потенциале, уровень данного шаперона в АЖ оставался сопоставимым между группами.

Однако при оценке концентрации Hsp27 в сыворотке крови у тех же пациенток было установлено, что у больных HG-серозным раком яичников уровень Hsp27 оказался в 7 раз выше по сравнению с группой LG, что может свидетельствовать о системной активации стресс-ответа и возможной прогностической значимости этого маркера на системном уровне (Рисунок 34).



Примечание: различия между группами не достигли статистической значимости (критерий Манна – Уитни, $p = 0,18$).

Рисисунок 33 – Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности



Примечание: отмечается тенденция к повышению уровня Hsp27 в группе высокой степени злокачественности; различие близко к статистически значимому (критерий Манна – Уитни, $p = 0,062$).

Рисунок 34 – Концентрация Hsp27 в сыворотке крови у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности

Проведённый анализ показал, что фенотипический состав опухолевых клеток в асцитической жидкости тесно связан с клинико-морфологическими характеристиками серозной карциномы яичников. Установлено, что при высокой степени злокачественности наблюдается достоверное увеличение количества как общего пула EpCAM⁺CD45⁻ опухолевых клеток, так и отдельных субпопуляций, в частности нестволовых EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ и атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток. Последние, отличающиеся коэкспрессией эпителиальных и иммунных маркеров, могут рассматриваться как потенциальные маркеры биологически агрессивного течения опухолевого процесса.

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую взаимосвязь между стадией заболевания и количеством опухолевых клеток в асците, особенно для популяций с признаками эпителиально-мезенхимального перехода и гибридного

фенотипа. Наиболее высокая степень связи со стадией и индексом канцероматоза (PIV) была выявлена для гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток, что подчёркивает их возможное участие в прогрессии заболевания и формировании перитонеальных метастазов.

Дополнительно установлена связь между концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости и содержанием отдельных опухолевых субпопуляций. Наиболее выраженная корреляция отмечена для атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток и нестволовых EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ клеток, тогда как субпопуляции с признаками ЭМП демонстрировали лишь тенденцию к статистически значимой связи. Это позволяет предположить, что секреция Hsp27 в асцит может быть опосредована специфическими фенотипами опухолевых клеток, вовлечённых в инвазивное и метастатическое поведение опухоли.

Интересным наблюдением стало отсутствие различий в концентрации Hsp27 в асците между группами высокой и низкой степени злокачественности, в то время как уровень Hsp27 в сыворотке крови при HG-серозном раке оказался в 7 раз выше, чем при LG, что, возможно, отражает системную активацию стресс-индуцированных сигнальных путей в организме при более агрессивном течении заболевания.

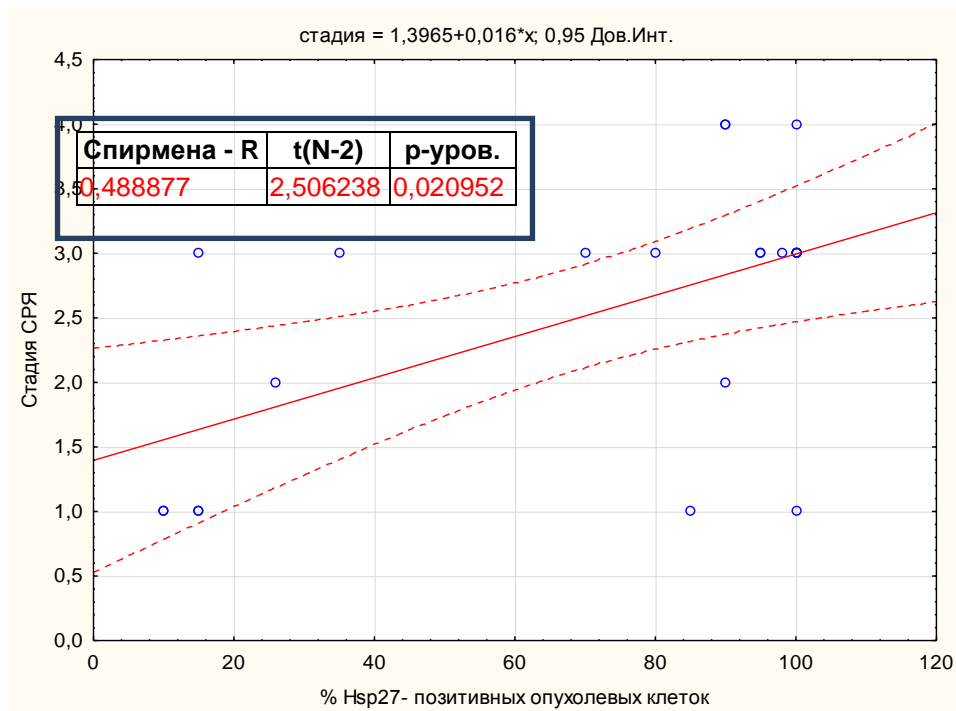
Таким образом, фенотипический профиль опухолевых клеток в асцитической жидкости и уровень шаперона Hsp27 могут служить информативными биомаркерами, отражающими степень злокачественности, распространённость процесса и метастатический потенциал серозного рака яичников.

3.5 Закономерности презентации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в стромальных и опухолевых элементах при опухолевой прогрессии рака яичников

На заключительном этапе исследования была проанализирована взаимосвязь между уровнем экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90

в опухолевых и стромальных клетках и стадией опухолевого процесса у пациенток с серозным раком яичников. Целью анализа являлось выявление потенциальных маркеров прогрессии заболевания и изучение роли внутритканевой экспрессии Hsp-белков в контексте опухолевого распространения.

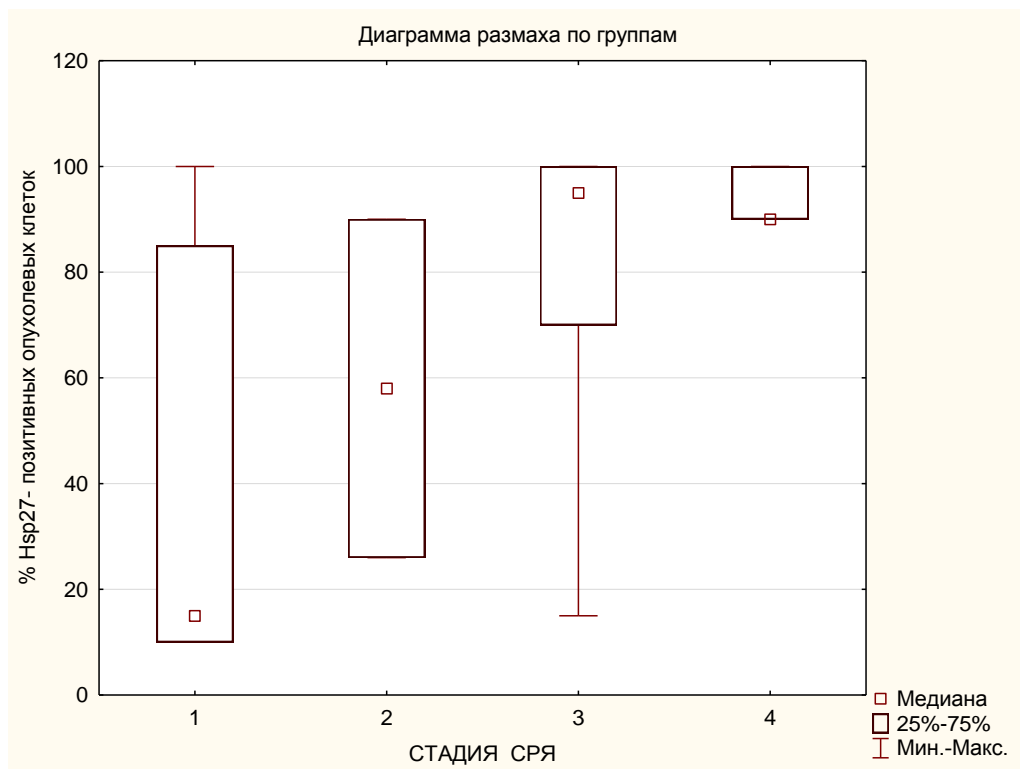
Результаты показали, что процент Hsp27-позитивных опухолевых клеток достоверно коррелирует со стадией заболевания. Согласно шкале Чеддока, установлена прямая корреляционная связь умеренной силы между количеством Hsp27⁺ опухолевых клеток и стадией серозного рака яичников (Рисунок 35). Это может свидетельствовать о вовлечённости Hsp27 в механизмы, способствующие прогрессии опухоли и её распространению по брюшной полости.



Примечание: установлена прямая корреляционная связь умеренной силы по шкале Чеддока.

Рисунок 35 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между стадией опухолевого процесса и процентом Hsp27-позитивных опухолевых клеток в ткани серозного рака яичников

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением стадии заболевания возрастает доля опухолевых клеток, экспрессирующих Hsp27. Для визуализации этой тенденции была построена диаграмма размаха, отражающая распределение количества Hsp27-положительных опухолевых клеток в зависимости от стадии серозного рака яичников (Рисунок 36). Представленная диаграмма дополнительно подтверждает выявленную закономерность и подчёркивает повышение экспрессии Hsp27 на более поздних этапах опухолевого прогрессирования.



Примечание: наблюдается тенденция к увеличению числа Hsp27⁺ клеток с ростом стадии заболевания

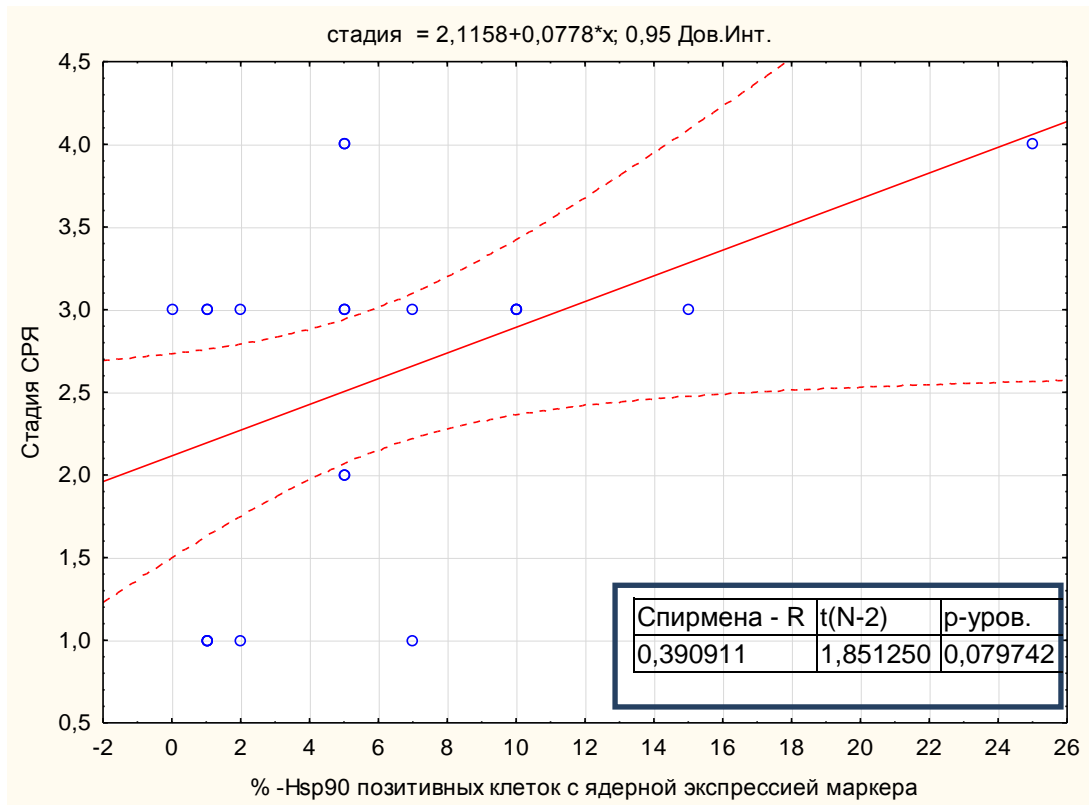
Рисунок 36 – Диаграмма размаха, иллюстрирующая количество Hsp27-положительных опухолевых клеток при различных стадиях серозного рака яичников

Анализ экспрессии Hsp27 в стромальных элементах опухоли не выявил статистически значимой взаимосвязи со стадией серозного рака яичников. Это

может свидетельствовать о том, что уровень экспрессии данного шаперона в строме не отражает степень злокачественности или распространённости опухолевого процесса.

Интересные результаты были получены при анализе особенностей экспрессии Hsp90 в опухолевом и стромальном компартментах на разных стадиях заболевания. Аналогично Hsp27, уровень экспрессии Hsp90 в строме не демонстрировал достоверной связи со стадией опухоли.

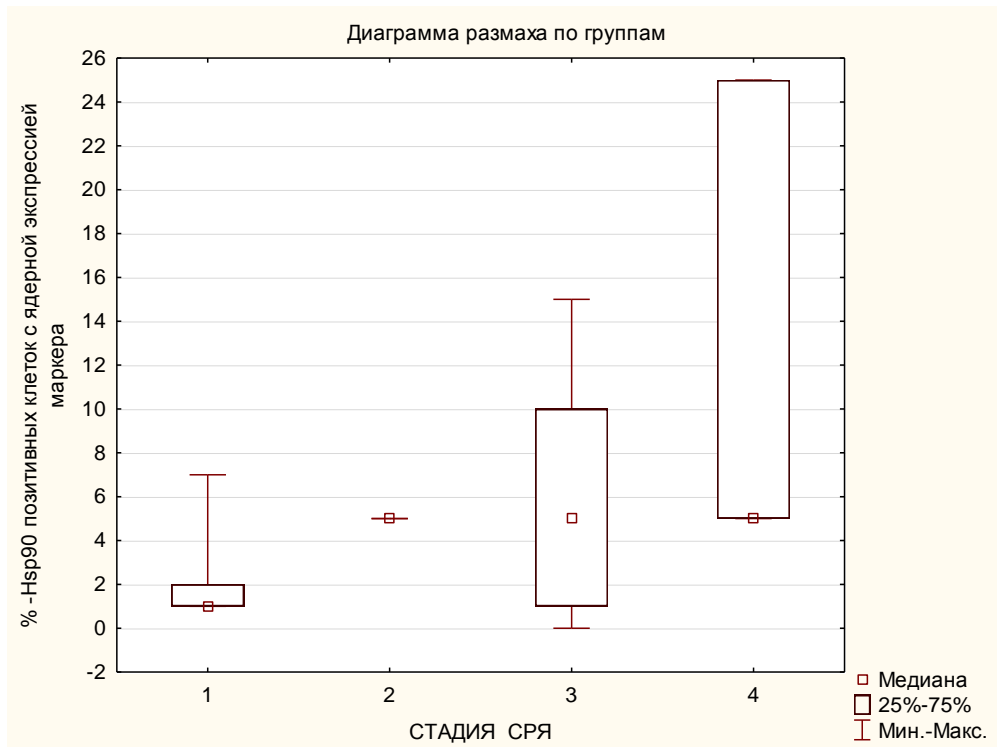
В то же время при анализе опухолевых клеток выявлена тенденция к увеличению количества Hsp90-позитивных клеток с ядерной локализацией маркера по мере прогрессии заболевания. Несмотря на то что полученное значение не достигло уровня статистической значимости, была установлена прямая корреляционная связь умеренной силы между количеством опухолевых клеток с ядерной экспрессией Hsp90 и стадией серозного рака яичников (Рисунок 37).



Примечание: выявлена прямая корреляция умеренной силы; различие носит характер статистической тенденции.

Рисунок 37 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между стадией опухолевого процесса и процентом Hsp90-положительных опухолевых клеток с ядерной экспрессией маркера в ткани серозного рака яичников

На Рисунке 38 представлена диаграмма размах по количеству Hsp90-положительных опухолевых клеток с ядерной экспрессией маркера при разных стадиях серозного рака яичников.



Примечание: наблюдается тенденция к увеличению количества ядерно-позитивных клеток Hsp90 с ростом стадии заболевания.

Рисунок 38 – Диаграмма размаха, иллюстрирующая количество Hsp90-позитивных опухолевых клеток с ядерной экспрессией маркера при различных стадиях серозного рака яичников

Анализ закономерностей экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных компонентах при прогрессии серозного рака яичников позволил выявить ряд принципиально важных наблюдений. Установлено, что экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках достоверно коррелирует со стадией опухолевого процесса: по мере увеличения распространённости заболевания возрастает доля Hsp27-позитивных опухолевых клеток. Это подтверждается как результатами корреляционного анализа, так и визуализацией на диаграмме размаха. Указанная закономерность подчёркивает возможное участие Hsp27 в механизмах, способствующих инвазивному и метастатическому поведению опухоли.

В то же время экспрессия Hsp27 в строме не демонстрировала какой-либо связи со стадией заболевания, что, вероятно, отражает более стабильный и менее чувствительный к опухолевой прогрессии характер шаперонного ответа в стромальных элементах.

Анализ экспрессии Hsp90 выявил аналогичную ситуацию для стромального компонента – отсутствие достоверной взаимосвязи со стадией рака. Однако при рассмотрении ядерной экспрессии Hsp90 в опухолевых клетках была зафиксирована прямая корреляция умеренной силы со стадией заболевания, носившая характер статистической тенденции. Эта особенность указывает на потенциальную роль ядерного Hsp90 в регуляции транскрипционных или сигнальных механизмов, ассоциированных с опухолевой прогрессией.

Таким образом, выявленные закономерности экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевом компартменте, особенно в ядерной локализации, позволяют рассматривать данные шапероны как потенциальные прогностические маркеры, ассоциированные со стадией серозного рака яичников. Их экспрессия в строме, напротив, не отражает степень злокачественного распространения и, вероятно, имеет вспомогательное значение в рамках локального стресса микросреды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее злокачественных и агрессивных новообразований женской репродуктивной системы. На 2023 год в структуре онкологической заболеваемости женщин в России РЯ занимал 9-е место, однако по уровню смертности находился на 6-м месте, что отражает крайне неблагоприятный прогноз этого заболевания [7].

В большинстве случаев (до 60 %) рак яичников диагностируется лишь на стадии III–IV, когда опухолевый процесс уже распространяется по брюшной полости и появляются отдалённые метастазы [208]. В связи с этим средняя 5-летняя выживаемость при РЯ не превышает 40–45 %, а для пациентов с распространёнными стадиями снижается до ~26 % [236]. Серозный рак яичников составляет преобладающую долю эпителиальных опухолей данной локализации – по данным глобальной онкостатистики 2022 года, до 80 % злокачественных опухолей яичников имеют серозный тип [97]. Для серозных карцином характерно агрессивное клиническое течение и ранняя диссеминация по брюшине.

В актуальной классификации ВОЗ (2020) серозные опухоли подразделяются на варианты высокой и низкой степени злокачественности [286]; однако даже низкоклеточные (пограничные) серозные опухоли способны при прогрессировании давать перитонеальные имплантаты и асцит, особенно при поздней диагностике.

Одним из ключевых проявлений прогрессирования серозного РЯ является перитонеальный канцероматоз с накоплением злокачественного асцита. Асцитическая жидкость при РЯ представляет собой сложную биологическую систему, включающую как клеточные, так и неклеточные компоненты. Ее микроокружение способствует дальнейшей прогрессии опухоли, иммуносупрессии и формированию лекарственной устойчивости [170].

Клеточный состав злокачественного асцита чрезвычайно гетерогенен: помимо одиночных опухолевых клеток в нем присутствуют их скопления (агрегаты, сфероиды), а также стромальные элементы – фибробласты,

мезотелиальные клетки, иммунные клетки и др. [14, 136]. Важно, что ряд опухолевых клеток в асците приобретает черты стволового фенотипа (так называемые раковые стволовые клетки, ОСК), что ассоциируется с высоким пролиферативным потенциалом, способностью к инвазии и метастазированию [155, 166]. Более того, в асцитической жидкости больных РЯ были обнаружены атипичные «гибридные» клетки, ко-экспрессирующие эпителиальные и лейкоцитарные маркеры (EpcAM⁺CD45⁺) – как обладающие признаками стволовости, так и без таковых [5]. Наличие различных популяций опухолевых клеток (эпителиальных, мезенхимальных, стволовых, гибридных) на фоне богатого неклеточного компонента (цитокины, факторы роста, экзосомы и др.) формирует динамичную опухолевую экосистему, поддерживающую прогрессию заболевания [170].

В последние годы все больше внимания уделяется роли молекулярных шаперонов – белков теплового шока (Hsp) – в патогенезе злокачественных опухолей, в том числе рака яичников. Эти стресс-белки выполняют множество функций, способствуя выживанию опухолевых клеток за счет подавления апоптоза, регуляции сигнальных путей пролиферации, а также индукции ангиогенеза и инвазии [30, 59]. Известно, что в опухолевых клетках часто наблюдается гиперэкспрессия сразу нескольких Hsp, которые образуют своеобразную «шаперонную сеть», поддерживающую протеостаз и агрессивный фенотип опухоли [59]. Hsp27 (HSPB1) относится к семейству малых шаперонов (~27 кДа) и играет ключевую роль в клеточном ответе на стресс. Этот белок блокирует митохондриальный путь апоптоза через ингибирование активации каспазы-9 и снижение активности p53, тем самым повышая выживаемость клеток [60, 263]. Помимо антиапоптотического эффекта, Hsp27 участвует в регулировании опухолевой прогрессии, способствуя неоангиогенезу и иммунному уклонению: показано, что он модифицирует активность цитотоксических Т-лимфоцитов и способствует запуску эпителиально-мезенхимального перехода [22, 148]. В контексте рака яичников Hsp27 рассматривается как перспективный биомаркер. Установлено, что экспрессия Hsp27 значительно выше в тканях

злокачественных опухолей яичника по сравнению с доброкачественными опухолями и нормальным эпителием [101]. Более того, гиперэкспрессия Hsp27 коррелирует с наличием перитонеального канцероматоза, указывая на вовлеченность данного шаперона в процессы метастазирования [107]. Показано также, что Hsp27 может высвобождаться опухолевыми клетками во внеклеточное пространство в составе экзосом; повышение уровня внеклеточного Hsp27 предлагается рассматривать как потенциальный ранний маркер эпителиального рака яичников [229]. Hsp90 (HSPC) – один из главных шаперонов клетки, выполняющий функцию сопровождения и стабилизации множества онкогенных белков. К числу его «клиентов» относятся такие ключевые регуляторы роста опухоли, как киназы Src и Raf-1, CDK4, PI3K, АКТ, мутантный p53, рецептор HER2/ERBB2, фактор HIF-1 α и др. [3, 245]. За счёт поддержания активности этих онкопротеинов Hsp90 способствует злокачественной прогрессии. При серозном раке яичников Hsp90 обладает выраженной прогностической значимостью: повышенная экспрессия Hsp90 в опухолевой ткани, а также высокий уровень циркулирующего Hsp90 (в сыворотке крови) ассоциируются с поздними стадиями (III–IV по FIGO) и неблагоприятным прогнозом [131]. Кроме того, Hsp90 вовлечён в формирование микроокружения опухоли и поддержание стволового фенотипа: активация Hsp90 индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 стромальными клетками, что усиливает рост и химиорезистентность опухоли [106, 134]. В ряде работ Hsp90 рассматривается и как важный регулятор ЭМП в раке яичников: показано, что этот шаперон стабилизирует транскрипционные факторы HMGA2 и Twist1, а также влияет на активности сигнальных путей TGF- β /Notch и ALK – ключевых драйверов ЭМП [256]. Таким образом, Hsp90 наряду с Hsp27 является критическим участником патогенеза рака яичников и привлекательной мишенью для терапии [181].

В настоящее время разработан ряд ингибиторов Hsp90 (например, 17-ААG) и ведутся попытки подавления Hsp27 (например, с использованием антисмысловых олигонуклеотидов) с целью подавить шаперон-зависимые механизмы опухолевого роста.

Исходя из вышесказанного, мы провели исследование с целью выяснить особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 при серозных опухолях яичников и их связь с клеточным и белковым составом асцитической жидкости.

В проспективное исследование было включено 58 пациенток: 49 с серозным раком яичников (в том числе высокозлокачественным и низкозлокачественным) и 9 с серозными пограничными опухолями яичников. У всех пациенток при поступлении имелся опухолевый асцит, образцы которого были получены до начала специфической терапии. Опухолевые ткани были исследованы методом иммуногистохимии для выявления внутриклеточной экспрессии Hsp27 и Hsp90 (с количественной оценкой доли позитивных клеток и характера локализации маркеров), тогда как асцитическая жидкость была подвергнута анализу концентрации Hsp27 (методом ИФА) и многоцветной проточной цитометрии для характеристики популяций опухолевых клеток. Такой дизайн позволил сопоставить экспрессию шаперонов в первичной опухоли с особенностями асцитической среды у тех же пациентов, что заполняет существенный пробел в научных данных [172, 242].

В результате проведенного исследования нами установлено, что экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках серозного рака яичников возрастает по мере прогрессирования заболевания. Процент Hsp27-позитивных опухолевых клеток на поздних стадиях (III–IV) был значительно выше, чем на ранних стадиях, что подтверждается статистически достоверным анализом ($p < 0,01$) и графически иллюстрируется соответствующими диаграммами. Данный феномен свидетельствует о возможном участии Hsp27 в инвазивном и метастатическом поведении опухоли: более агрессивные и распространенные опухоли демонстрируют повышенную экспрессию этого шаперона. Наши данные согласуются с ранее опубликованными наблюдениями: показано, что гиперэкспрессия Hsp27 ассоциируется с развитием перитонеального канцероматоза и метастазированием при раке яичников [107]. В то же время экспрессия Hsp27 в строме опухоли (неопухолевых стромальных клетках) не

продемонстрировала зависимости от стадии, вероятно отражая, что шаперонный ответ стромы менее чувствителен к изменениям в ходе прогрессии.

Помимо внутритканевой экспрессии, значимый интерес представляет содержание Hsp27 во внеклеточном компартменте – асцитической жидкости. В нашем исследовании концентрация Hsp27 в асците оказалась существенно выше у пациенток с инвазивным серозным раком яичников, чем у больных с пограничными серозными опухолями: медианный уровень Hsp27 при РЯ приблизительно в 6 раз превышал таковой при пограничных опухолях ($p < 0,05$). Этот результат согласуется с данными Könsgen и соавт. (2020), которые обнаружили повышение уровня растворимого Hsp27 в крови у пациенток с признаками прогрессирования рака яичников (в том числе с асцитом) [242]. Практическое значение данного вывода состоит в том, что определение Hsp27 в асцитической жидкости может выступать дополнительным неинвазивным маркером злокачественности процесса. Поскольку забор асцитической жидкости возможен уже на этапе диагностики, уровень Hsp27 в ней потенциально может помочь в дифференциальной диагностике пограничных и инвазивных опухолей яичников еще до получения гистологических данных. Отметим, что молекулярно-генетический анализ асцитической жидкости нередко выявляет тот же спектр ключевых мутаций, что и в первичной опухоли [56], подтверждая целесообразность использования асцита в качестве «жидкой биопсии».

Таким образом, мониторинг концентрации Hsp27 может использоваться для более раннего выявления прогрессирования опухоли или возникновения рецидива, хотя для окончательного подтверждения прогностической значимости этого показателя требуются дополнительные исследования на больших выборках.

Анализ клеточного состава асцитической жидкости, проведенный нами, подтвердил наличие различных опухолевых популяций и выявил отличия между пограничными и злокачественными процессами. Показано, что у больных серозным раком яичников общее количество опухолевых клеток в асците значительно выше, чем при пограничных опухолях ($p < 0,05$). Особенно существенно различие по клеткам с признаками стволового фенотипа: в асцитах

пациенток с РЯ обнаруживалось заметно больше $EpCAM^+CD45^-CD44^+CD24^+CD133^{+/-}$ клеток (т.е. опухолевых стволовых клеток, ОСК), тогда как в образцах при пограничных опухолях такие элементы присутствовали в минимальных количествах. Кроме того, нами выявлена небольшая популяция атипичных $EpCAM^+CD45^+$ клеток в асцитической жидкости при серозном РЯ. Хотя доля этих гибридных клеток невелика, сам факт их присутствия принципиален: по литературным данным, $EpCAM^+CD45^+$ клетки обладают высоким инвазивно-метастатическим потенциалом и связаны с неблагоприятным прогнозом [5, 19]. Наши данные согласуются с результатами единичных предыдущих исследований, фиксировавших наличие подобных гибридных клеток в асците при раке яичников [5]. Более того, разнообразие выявленных нами фенотипов опухолевых клеток подтверждается современными высокопроизводительными методами: так, в работе Izar и соавт. (2020) с применением секвенирования одиночных клеток было показано, что асцит при РЯ содержит множество клеточных кластеров, включая субпопуляции с экспрессией стволовых маркеров и факторов лекарственной устойчивости (например, ось AXL/GAS6) [18].

Таким образом, наши результаты подтверждают, что асцитическая жидкость является «резервуаром» агрессивных опухолевых клеток, ответственных за прогрессирование болезни и формирование рецидивов после лечения. Наличие в асците стволовых и гибридных клеток, обладающих повышенной выживаемостью и лекарственной устойчивостью, объясняет склонность рака яичников к рецидивированию и химиорезистентности [76, 226]. Сопоставление наших результатов с данными современной литературы свидетельствует о том, что экспрессия молекулярных шаперонов Hsp27/Hsp90 тесно связана с агрессивностью серозных опухолей яичников и особенностями асцитической жидкости. Мы показали, что повышенная экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках и высокий уровень Hsp27 в асците ассоциированы с признаками неблагоприятного течения – поздней стадией процесса, перитонеальным канцероматозом, большим количеством опухолевых клеток (в

частности, ОСК) в асцитической жидкости. Эти данные укрепляют концепцию о Hsp27 как о прогностическом биомаркере рака яичников.

С теоретической точки зрения, результаты нашего исследования углубляют понимание взаимосвязи опухоли и ее микроокружения. Обнаруженная нами статистически значимая корреляция между экспрессией Hsp90 в строме опухоли и концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости указывает на ранее не описанный двунаправленный диалог между опухолевыми клетками и стромой: возможно, по мере усиления шаперонного ответа в стромальных элементах повышается секреция Hsp27 во внеклеточную среду. Иными словами, опухоль и окружающие ее клетки обмениваются стресс-сигналами, поддерживая прогрессию. Этот феномен представляет большой интерес и требует дальнейшего изучения – в перспективе он может лечь в основу новых подходов к воздействию на опухоль через модификацию ее микроокружения.

С практической точки зрения, полученные результаты могут найти применение в онкогинекологии. Выявленные нами маркеры – уровень Hsp27 в асцитической жидкости, а также характеристики экспрессии Hsp27/Hsp90 в опухолевых клетках – могут быть включены в прогностические модели для более точной стратификации пациенток по риску прогрессирования. Например, высокая доля Hsp27-позитивных клеток в опухоли или повышенная концентрация Hsp27 в асците могут служить основанием для отнесения больной к группе неблагоприятного прогноза, требующей более интенсивного лечения и мониторинга. Обнаружение в асцитической жидкости популяций ОСК и гибридных клеток указывает на необходимость разработки таргетных воздействий против этих резистентных к терапии субпопуляций – это направление может повысить эффективность химиотерапии и снизить вероятность рецидивов. Наконец, Hsp27 и Hsp90 сами по себе являются привлекательными мишенями для противоопухолевой терапии. Наши данные, подтверждающие ключевую роль этих шаперонов в прогрессии серозного РЯ, поддерживают целесообразность дальнейшего изучения ингибиторов Hsp90 (например, 17-ААГ и других) и поиска подходов к блокаде функции Hsp27

(например, с помощью антисмысловых олигонуклеотидов или малых молекул). В перспективе интеграция оценки шаперонов и характеристик асцита в клиническую практику позволит приблизиться к персонифицированному ведению больных раком яичников и, возможно, улучшить результаты лечения.

В заключение, проведенное исследование продемонстрировало высокую актуальность и практическую значимость анализа экспрессии молекулярных шаперонов при серьезных опухолях яичников. Нами впервые показано, что уровень Hsp27 в асцитической жидкости связан с морфологической природой опухоли (инвазивный или пограничный характер), а показатели экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой ткани коррелируют с прогностически значимыми параметрами (стадия, перитонеальный канцероматоз). Выявлена роль асцитических опухолевых клеток с признаками стволовости и ЭМП как носителей опухолевой агрессии и потенциальной лекарственной устойчивости. Полученные результаты расширяют научное представление о механизмах прогрессии рака яичников, подчеркивая важность учета опухолевого микроокружения, и открывают новые возможности для поиска прогностических маркеров и целей терапии в онкогинекологии.

ВЫВОДЫ

1. При серозном раке яичников установлена более высокая экспрессия молекулярного шаперона Hsp27 по сравнению с Hsp90 как в опухолевых клетках, так и в строме. В группе пограничных опухолей яичников количество Hsp27-положительных опухолевых клеток составило 7,4 % (IQR 4,3–9,6 %), Hsp90-положительных – 3,3 % (IQR 2,5–5,1 %); при серозном раке – соответственно 41,2 % (IQR 30,8–58,6 %; $p < 0,0001$) и 10,4 % (IQR 6,7–14,9 %; $p = 0,0018$). В строме при раке медиана Hsp27-позитивных клеток составила 20,1 % (IQR 16,8–28,3 %) против 7,8 % (IQR 5,6–9,1 %; $p < 0,0001$).

2. У пациенток с серозным раком яичников высокой степени злокачественности экспрессия Hsp27 в опухолевой ткани достоверно выше, чем при карциномах низкой степени злокачественности: в цитоплазме – 52,8 % (IQR 43,7–66,1 %) против 34,1 % (IQR 27,0–38,4 %; $p = 0,02$), в ядрах – 21,5 % против 11,3 %. Выявлена положительная корреляция между уровнем экспрессии Hsp27 и стадией заболевания ($R = 0,49$; $p = 0,020$).

3. У больных серозным раком яичников в асцитической жидкости выявлено повышение общего количества опухолевых клеток с фенотипом EpCAM⁺CD45⁻ по сравнению с пограничными опухолями: медиана 18,7 % (IQR 12,4–28,1 %) против 3,2 % (IQR 1,4–6,5 %; $p < 0,001$).

4. В асцитической жидкости у больных серозным раком яичников по сравнению с пограничными опухолями достоверно увеличено количество опухолевых клеток с признаками стволовости, а также гибридных форм EpCAM⁺CD45⁺: медиана 3,4 % (IQR 2,0–6,2 %) против 0,5 % (IQR 0,2–1,2 %; $p < 0,001$). Также выявлены гибридные опухолевые клетки с признаками стволовости (CD44, CD133) ($p < 0,001$).

5. Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозной карциномой яичников составила 7,62 нг/мл (IQR 5,74–10,45), что в 6,2 раза выше, чем у пациенток с пограничными опухолями – 1,23 нг/мл (IQR 0,84–1,91; $p = 0,044$).

6. Установлена положительная корреляция между концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости и количеством опухолевых клеток фенотипа EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ ($R = 0,55$; $p = 0,040$), а также EpCAM⁺CD45⁺ ($R = 0,65$; $p = 0,0068$). Популяции опухолевых клеток с признаками эпителиально-мезенхимального перехода также демонстрировали положительные корреляции с концентрацией Hsp27 на уровне статистической тенденции: EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻CD24⁻N-cadherin⁺ – $R = 0,57$ ($p = 0,10$), EpCAM⁺CD45⁻CD44⁺CD24⁻N-cadherin⁺ – $R = 0,63$ ($p = 0,070$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка экспрессии Hsp27 и Hsp90 методом иммуногистохимии в опухолевом и стромальном компонентах серозных опухолей яичников может быть использована как дополнительный морфологический критерий злокачественного потенциала. Особенно информативной является ядерная экспрессия Hsp27, ассоциированная с высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом.

2. Измерение внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости методом ИФА при наличии злокачественного асцита может служить дополнительным лабораторным маркером опухолевой агрессии. Повышение концентрации Hsp27 ассоциировано с наличием прогностически неблагоприятных клеточных популяций в асците.

3. Фенотипический анализ EpCAM⁺ опухолевых клеток в асцитической жидкости, включая гибридные формы (EpCAM⁺CD45⁺), стволовые (CD44⁺, CD133⁺) и EMT-ассоциированные клетки (N-cadherin⁺), целесообразен при комплексной оценке опухолевого микроокружения. Преобладание указанных популяций может учитываться при формировании прогноза и выборе тактики терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ММП (ММР)	матриксные металлопротеиназы
ОСК	опухолевые стволовые клетки
РЯ	рак яичников
СРЯВСЗ	серозный рак яичника высокой степени злокачественности
СРЯНСЗ	серозный рак яичника низкой степени злокачественности
ТВУЗИ	трансвагинальное ультразвуковое исследование
ЭМП	эпителиально-мезенхимальный переход
ALDH	альдегиддегидрогеназа
Ang1/2	ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2
ARHI	ассоциированный с Ras ингибитор роста
BRAF	B-Raf-протеинкиназа
BRCA1/2	гены, ассоциированные с раком молочной железы и яичников
CA125	ракэмбриональный антиген
CAF	раково-ассоциированные фибробласты
CCNE1	циклин E1
ССТ5	шаперонин, субединица комплекса TRiC
CD117	рецептор стволового фактора
CD133	поверхностный маркер стволовых клеток
CD24	поверхностный маркер зрелых клеток
CD44	поверхностный маркер адгезии
CD45	общий лейкоцитарный антиген
CDH1	ген E-кадгерина
СК7	цитокератин 7
COL1A1, COL1A2	коллагены I типа
D2-40	антитело к подокаликсину

DAB2IP	Disabled homolog 2-interacting protein
EpCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule (молекула адгезии эпителиальных клеток, CD326)
ER	рецептор эстрогенов
ERBB2	рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu)
ERBB3	рецептор эпидермального фактора роста 3
FGF	фактор роста фибробластов
FIGO	Международная федерация акушеров и гинекологов
HDAC	гистондеацетилаза
Ki-67	ядерный маркёр пролиферации
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus oncogene
KRAS	lymphocyte cytosolic protein 2
LINE-1	длинные рассеянные ядерные элементы
MAPK	митоген-активируемая протеинкиназа
MDSC	миелоидные супрессорные клетки
miRNA	микрорибонуклеиновая кислота
MLH	ген репарации несоответствий
MT-CYB	митохондриальный цитохром b
MYC	онкоген семейства MYC
NF1	нейрофибромин 1
NRAS	нейробластома RAS онкоген
OVA1	мультианализный алгоритмический тест
PAPPA	pregnancy-associated plasma protein A
PAX8	транскрипционный фактор парного домена 8
PIK3CA	каталитическая субъединица PI3-киназы
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PR	рецептор прогестерона
RASSF1A	опухольный супрессор
ROCA	Risk of Ovarian Cancer Algorithm

Snail	транскрипционный репрессор
TGF- β	трансформирующий фактор роста β
TIMP3	ингибитор тканевых металлопротеиназ 3
TME	опухолевое микроокружение (tumor microenvironment)
TP53	ген опухолевого супрессора p53
Treg	регуляторные T-клетки
Twist	транскрипционный фактор TWIST1
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
WT1	белок опухоли Вильмса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белки теплового шока в качестве диагностических и прогностических маркеров при злокачественных опухолях центральной нервной системы / Э. Т. Назаралиева, В. С. Федоров, Ю. М. Забродская [и др.]. – DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-5-15. – Текст : электронный // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 6. – С. 5–15. – URL: <https://transmed.almazovcentre.ru/jour/article/view/738> (дата обращения: 20.11.2025).
2. Кайгородова, Е. В. Апоптоз и белки теплового шока / Е. В. Кайгородова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий. – Томск : Печатная мануфактура. – 2012. – 180 с. – ISBN 978-5-94476-256-6.
3. Кайгородова, Е. В. Молекулярные механизмы регуляторного влияния белка теплового шока 27 кДа на апоптоз опухолевых клеток / Е. В. Кайгородова. – DOI: 10.20538/1682-0363-2011-4-65-70. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 65–70. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_16886193_10443246.pdf (дата обращения: 25.01.2026).
4. Различные популяции ЕрСам-положительных клеток в асцитической жидкости у больных раком яичников: связь со степенью канцероматоза / Е. В. Кайгородова, М. О. Очиров, С. В. Молчанов [и др.]. – DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-44-53. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 44–53. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46317628_37503945.pdf (дата обращения: 25.01.2026).
5. Различные популяции опухолевых клеток в асцитической жидкости больных раком яичников / Е. В. Кайгородова, Н. В. Федулова, М. О. Очиров [и др.]. – DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 50–58. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_42766758_71671426.pdf (дата обращения: 20.11.2025).

6. Рак яичников, злокачественный асцит и микроокружение. Обзор литературы / О. И. Алешихова, Н. А. Бабаев, Е. В. Герфанова [и др.]. – DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30. – Текст : электронный // Онкогинекология. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 21–30. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-yaichnikov-zlokachestvennyu-astsit-i-mikrosreda-obzor-literatury/viewer> (дата обращения: 25.01.2026).

7. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. – 256 с. – ISBN 978-5-85502-297-1.

8. Стволово-подобные опухолевые клетки и провоспалительные цитокины в асцитической жидкости пациенток с раком яичников / С. О. Генинг, Т. В. Абакумова, И. И. Антонеева [и др.]. – DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-297-303. – Текст : электронный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 297–303. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45754109> (дата обращения: 25.01.2026).

9. Федоров, В. С. Шапером: историческая перспектива и современные представления / В. С. Федоров, Н. В. Ремизова, М. А. Шевцов. – DOI: 10.56871/RBR.2023.60.25.011. – Текст : электронный // Российские биомедицинские исследования. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 95–102. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/shaperom-istoricheskaya-perspektiva-i-sovremennye-predstavleniya/viewer> (date of access: 25.01.2026).

10. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors / Z. Momenimovahed, A. Tiznobaik, S. Taheri, H. Salehiniya. – DOI: 10.2147/IJWH.S197604. – Text : electronic // Int. J. Womens Health. – 2019. – Vol. 11. – P. 287–299. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118829/> (date of access: 23.01.2026).

11. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma / Y. Hatano, K. Hatano, M. Tamada [et al.]. – DOI: 10.1097/PAP.0000000000000243. – Text : electronic // Adv. Anat. Pathol. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 329–339. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368906/> (date of access: 12.12.2025).

12. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition / C. P. Bracken, P. A. Gregory, N. Kolesnikoff [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1942. – Text : electronic // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, N 19. – P. 7846–7854. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829540/> (date of access: 27.12.2025).
13. A Liquid Biopsy for Head and Neck Cancers / H. Schmidt, A. Kulasinghe, C. Perry [et al.]. – DOI: 10.1586/14737159.2016.1127758. – Text : electronic // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 165–172. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631411/> (date of access: 23.01.2026).
14. A Novel Extracellular Hsp90 Mediated Co-Receptor Function for LRP1 Regulates EphA2 Dependent Glioblastoma Cell Invasion / U. Gopal, J. E. Bohonowych, C. Lema-Tome [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0017649. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 3. – Art. e17649. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21408136/> (date of access: 12.12.2025).
15. A Phase I Study of the Heat Shock Protein 90 Inhibitor Alvespimycin (17-DMAG) Given Intravenously to Patients With Advanced Solid Tumors / S. Pacey, R. H. Wilson, M. Walton [et al.]. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1944. – Text : electronic // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 1561–1570. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278242/> (date of access: 23.01.2026).
16. A Potentially Common Peptide Target in Secreted Heat Shock Protein-90alpha for Hypoxia-Inducible Factor-1alpha-Positive Tumors / D. Sahu, Z. Zhao, F. Tsen [et al.]. – DOI: 10.1091/mbc.E11-06-0575. – Text : electronic // *Mol. Biol. Cell.* – 2012. – Vol. 23, N 4. – P. 602–613. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190738/> (date of access: 23.01.2026).
17. A rational approach for cancer stem-like cell isolation and characterization using CD44 and prominin-1(CD133) as selection markers / Y. J. Lee, C. C. Wu, J. W. Li [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.12100. – Text : electronic // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, N 48. – P. 78499–78515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655682/> (date of access: 23.01.2026).

18. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer / B. Izar, I. Tirosh, E. H. Stover [et al.]. – DOI: 10.1038/s41591-020-0926-0. – Text : electronic // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, N 8. – P. 1271–1279. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572264/> (date of access: 12.12.2025).

19. Aggressive serous epithelial ovarian cancer is potentially propagated by EpCAM+CD45+ phenotype / M. Z. Akhter, S. K. Sharawat, V. Kumar [et al.]. – DOI: 10.1038/s41388-017-0106-y. – Text : electronic // Oncogene. – 2018. – Vol. 37, N 16. – P. 2089–2103. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379166/> (date of access: 23.01.2026).

20. Ahmed, N. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research / N. Ahmed, K. L. Stenvers. – DOI: 10.3389/fonc.2013.00256. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2013. – Vol. 3. – P. 256. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093089/> (date of access: 23.01.2026).

21. Ahmed, N. Ovarian cancer stem cells: Molecular concepts and relevance as therapeutic targets / N. Ahmed, K. Abubaker, J. K. Findlay. – DOI: 10.1016/j.mam.2013.06.004. – Text : electronic // Mol. Aspects Med. – 2014. – Vol. 39. – P. 110–125. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811037/> (date of access: 23.01.2026).

22. Albakova, Z. The HSP Immune Network in Cancer / Z. Albakova, Y. Mangasarova. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.796493. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12, N 12. – Art. 796493. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34917098/> (date of access: 23.01.2026).

23. Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival / I. A. Silva, S. Bai, K. McLean [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3175. – Text : electronic // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71, N 11. – P. 3991–4001. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498635/> (date of access: 24.01.2026).

24. ALDH1 expression correlates with favorable prognosis in ovarian cancers / B. Chang, G. Liu, F. Xue [et al.]. – DOI: 10.1038/modpathol.2009.35. – Text :

electronic // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol. 22, N 6. – P. 817–823. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19329942/> (date of access: 10.12.2025).

25. Alitalo, K. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease / K. Alitalo, P. Carmeliet. – DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00051-x. – Text : electronic // *Cancer Cell.* – 2002. – Vol. 1, N 3. – P. 219–227. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086857/> (date of access: 23.01.2026).

26. American cancer society Cancer Facts & Figures 2023 : The official website portal. – URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html> (date of access: 10.06.2025). – Text : electronic.

27. An Impermeant Ganetespib Analog Inhibits Extracellular Hsp90-Mediated Cancer Cell Migration That Involves Lysyl Oxidase 2-Like Protein / J. McCready, D. S. Wong, J. A. Burlison [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers6021031. – Text : electronic // *Cancers.* – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 1031–1046. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785146/> (date of access: 23.01.2026).

28. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas / K.-T. Kuo, B. Guan, Y. Feng [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3913. – Text : electronic // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, N 9. – P. 4036–4042. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383911/> (date of access: 23.01.2026).

29. Angiogenesis and ovarian cancer / C. Gómez-Raposo, M. Mendiola, J. Barriuso [et al.]. – DOI: 10.1007/s12094-009-0406-y. – Text : electronic // *Clin. Transl. Oncol.* – 2009. – Vol. 11, N 9. – P. 564–571. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775995/> (date of access: 12.12.2025).

30. Anti-apoptotic proteins HSP27, 70 and 90 in clinical cancer therapy (Review) / X. Wang, M. Chen, J. Zhou, X. Zhang. – DOI: 10.3892/ijo.2014.2399. – Text : electronic // *Int. J. Oncol.* – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 18–30. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789222/> (date of access: 24.01.2026).

31. Arneth, B. Tumor Microenvironment / B. Arneth. – DOI: 10.3390/medicina56010015. – Text : electronic // *Medicina (Kaunas).* – 2019. –

Vol. 56, N 1. – P. 15. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906017/> (date of access: 23.01.2026).

32. Arrigo, A. P. The cellular «networking» of mammalian Hsp27 and its functions in the control of protein folding, redox state and apoptosis / A. P. Arrigo. – DOI: 10.1007/978-0-387-39975-1_2. – Text : electronic // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 594. – P. 14–26. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17205671/> (date of access: 23.01.2026).

33. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects / A. Ayhan, M. Gültekin, C. Taşkıran [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00777.x. – Text : electronic // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 68–75. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291234/> (date of access: 23.01.2026).

34. Avraham, R. Feedback regulation of EGFR signalling: Decision making by early and delayed loops / R. Avraham, Y. Yarden. – DOI: 10.1038/nrm3048. – Text : electronic // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 12, N 2. – P. 104–117. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252999/> (date of access: 23.01.2026).

35. Batlle, E. Cancer stem cells revisited / E. Batlle, H. Clevers. – DOI: 10.1038/nm.4409. – Text : electronic // *Nat. Med.* – 2017. – Vol. 23, N 10. – P. 1124–1134. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985214/> (date of access: 23.01.2026).

36. Beere, H. M. «The stress of dying»: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H. M. Beere. – DOI: 10.1242/jcs.01284. – Text : electronic // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117, pt. 13. – P. 2641–2651. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169835/> (date of access: 23.01.2026).

37. Binder, R. J. Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system / R. J. Binder. – DOI: 10.4049/jimmunol.1401417. – Text : electronic // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193, N 12. – P. 5765–5771. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480955/> (date of access: 23.01.2026).

38. Binder, R. J. The heat-shock protein receptors: Some answers and more questions / R. J. Binder, R. Vatner, P. Srivastava. – DOI: 10.1111/j.1399-

0039.2004.00299.x. – Text : electronic // Tissue Antigens. – 2004. – Vol. 64, N 4. – P. 442–451. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15361121/> (date of access: 23.01.2026).

39. Bitler, B. G. Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations / B. G. Bitler, K. M. Aird, R. Zhang. – DOI: 10.1080/23723556.2015.1032476. – Text : electronic // Mol. Cell Oncol. – 2015. – Vol. 3, N 1. – Art. e1032476. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308548/> (date of access: 23.01.2026).

40. Blockade of Nuclear Factor- κ B Signaling Inhibits Angiogenesis and Tumorigenicity of Human Ovarian Cancer Cells by Suppressing Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin 8 / S. Huang, J. B. Robinson, A. De Guzman [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 5334–5339.

41. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition / M. H. Yang, D. S. Hsu, H. W. Wang [et al.]. – DOI: 10.1038/ncb2099. – Text : electronic // Nat. Cell Biol. – 2010. – Vol. 12, N 10. – P. 982–992. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818389/> (date of access: 24.01.2026).

42. Bonnans, C. Remodeling the Extracellular Matrix in Development and Disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb. – DOI: 10.1038/nrm3904. – Text : electronic // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15, N 12. – P. 786–801. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415508/> (date of access: 23.01.2026).

43. Breast Cancer MDA-MB-231 Cells Use Secreted Heat Shock Protein-90alpha (Hsp90alpha) to Survive a Hostile Hypoxic Environment / H. Dong, M. Zou, A. Bhatia [et al.]. – DOI: 10.1038/srep20605. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – Art. 20605. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846992/> (date of access: 10.12.2025).

44. Burgos-Ojeda, D. Ovarian cancer stem cell markers: prognostic and therapeutic implications / D. Burgos-Ojeda, B. R. Rueda, R. J. Buckanovich. – DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.002. – Text : electronic // Cancer Lett. – 2012. – Vol. 322, N 1. – P. 1–7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334034/> (date of access: 27.12.2025).

45. Calderwood, S. K. Heat Shock Proteins Promote Cancer: It's a Protection Racket / S. K. Calderwood, J. Gong. – DOI: 10.1016/j.tibs.2016.01.003. – Text : electronic // Trends Biochem. Sci. – 2016. – Vol. 41, N 4. – P. 311–323. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874923/> (date of access: 27.12.2025).

46. Cancer cell responses to Hsp70 inhibitor JG-98: Comparison with Hsp90 inhibitors and finding synergistic drug combinations / J. A. Yaglom, Y. Wang, A. Li [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-018-21346-w. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, N 1. – Art. 3010. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445088/> (date of access: 24.01.2026).

47. Caruso, G. Ovarian cancer: A review / G. Caruso, S. J. Weroha, W. Cliby. – DOI: 10.1001/jama.2025.9495. – Text : electronic // JAMA. – 2025. – Vol. 334, N 14. – P. 1278–1291. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40690248/> (date of access: 10.12.2025).

48. CCL2 conditionally determines CCL22-dependent Th2-accumulation during TGF-beta-induced breast cancer progression / P. K. Mandal, S. Biswas, G. Mandal [et al.]. – DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.031. – Text : electronic // Immunobiology. – 2018. – Vol. 223, N 2. – P. 151–161. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107385/> (date of access: 23.01.2026).

49. CD24 + Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis / D. Burgos-Ojeda, R. Wu, K. McLean [et al.]. – DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0607. – Text : electronic // Mol. Cancer Ther. – 2015. – Vol. 14, N 7. – P. 1717–1727. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969154/> (date of access: 27.12.2025).

50. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells / M. Q. Gao, Y. P. Choi, S. Kang [et al.]. – DOI: 10.1038/onc.2010.35. – Text : electronic // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 18. – P. 2672–2680. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20190812/> (date of access: 12.12.2025).

51. CD44 and beta1 integrin mediate ovarian carcinoma cell adhesion to peritoneal mesothelial cells / K. Lessan, D. J. Aguiar, T. Oegema [et al.]. –

DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65406-5. – Text : electronic // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 154, N 5. – P. 1525–1537. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10329605/> (date of access: 23.01.2026).

52. Cell fusion potentiates tumor heterogeneity and reveals circulating hybrid cells that correlate with stage and survival / C. E. Gast, A. D. Silk, L. Zarour [et al.]. – DOI: 10.1126/sciadv.aat7828. – Text : electronic // Sci. Adv. – 2018. – Vol. 4, N 9. – P. eaat7828. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214939/> (date of access: 12.12.2025).

53. Chemoresistance of Lung Cancer Stemlike Cells Depends on Activation of Hsp27 / H. S. Hsu, J. H. Lin, W. C. Huang [et al.]. – DOI: 10.1002/cncr.25599. – Text : electronic // Cancer. – 2011. – Vol. 117, N 7. – P. 1516–1528. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425153/> (date of access: 12.12.2025).

54. Choi, D. K. Epigenetic regulation of angiogenesis and its therapeutics / D. K. Choi. – DOI: 10.1186/s44342-025-00038-3. – Text : electronic // Genomics Inform. – 2025. – Vol. 23, N 1. – P. 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39934895/> (date of access: 10.12.2025).

55. Ciocca, D. R. Heat shock proteins and heat shock factor 1 in carcinogenesis and tumor development: an update / D. R. Ciocca, A. P. Arrigo, S. K. Calderwood. – DOI: 10.1007/s00204-012-0918-z. – Text : electronic // Arch. Toxicol. – 2013. – Vol. 87, N 1. – P. 19–48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885793/> (date of access: 10.12.2025).

56. Circulating Tumor DNA from Ascites as an Alternative to Tumor Sampling for Genomic Profiling in Ovarian Cancer Patients / M. Kfoury, R. E. Hazzaz, C. Sanson [et al.]. – DOI: 10.1186/s40364-023-00533-1. – Text : electronic // Biomark. Res. – 2023. – Vol. 11, N 1. – P. 93. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858195/> (date of access: 23.01.2026).

57. Clients and Oncogenic Roles of Molecular Chaperone GP96/GRP94 / E. A. Ansa-Addo, J. Thaxton, F. Hong [et al.]. – DOI: 10.2174/1568026616666160817153312. – Text : electronic // Curr. Top. Med.

Chem. – 2016. – Vol. 16, N 25. – P. 2765–2778. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072698/> (date of access: 23.01.2026).

58. Clinical characteristics and molecular aspects of low-grade serous ovarian and peritoneal cancer: a multicenter, observational, retrospective analysis of MITO group (MITO 22) / L. Musacchio, D. Califano, M. Bartoletti [et al.]. – DOI: 10.1038/s41416-022-01906-3. – Text : electronic // Br. J. Cancer. – 2022. – Vol. 127, N 8. – P. 1479–1486. –URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869143/> (date of access: 23.01.2026).

59. Comprehensive pan-cancer analysis of heat shock protein families 110, 90, 70, and 60 / L. R. Yan, S. X. Shen, A. Wang [et al.]. – DOI: 10.3389/fmolb.2021.726244. – Text : electronic // Front. Mol. Biosci. – 2021. – Vol. 8. – Art. 726244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712697/> (date of access: 24.01.2026).

60. Concannon, C. G. On the role of Hsp27 in regulating apoptosis / C. G. Concannon, A. M. Gorman, A. Samali. – DOI: 10.1023/A:1021601103096. – Text : electronic // Apoptosis. – 2003. – Vol. 8, N 1. – P. 61–70. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12510153/> (date of access: 10.12.2025).

61. Concentrations of SP-A and HSP70 are Associated with Polarization of Macrophages in Pleural Effusions of Non-Small Cell Lung Cancer / M. Kaczmarek, M. Lagiedo, A. Masztalerz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.025. – Text : electronic // Immunobiology. – 2018. – Vol. 223, N 2. – P. 200–209. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111316/> (date of access: 23.01.2026).

62. CXCL8 in Tumor Biology and Its Implications for Clinical Translation / X. Xiong, X. Liao, S. Qiu [et al.]. – DOI: 10.3389/fmolb.2022.723846. – Text : electronic // Front. Mol. Biosci. – 2022. – Vol. 9. – P. 723846. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35372515/> (date of access: 24.01.2026).

63. CXCR4 receptor positive spheroid forming cells are responsible for tumor invasion in vitro / A. Krohn, Y. H. Song, F. Muehlberg [et al.]. – DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.005. – Text : electronic // Cancer Lett. – 2009. –

Vol. 280, N 1. – P. 65–71. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286309/> (date of access: 23.01.2026).

64. Cytokines IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNF α in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel / R. T. Penson, K. Kronish, Z. Duan [et al.]. – DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.00003.x. – Text : electronic // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2000. – Vol. 10, 1. – P. 33–41. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11240649/> (date of access: 23.01.2026).

65. De Maio, A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage / A. De Maio. – DOI: 10.1007/s12192-010-0236-4. – Text : electronic // *Cell Stress Chaperones.* – 2011. – Vol. 16, N 3. – P. 235–249. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20963644/> (date of access: 10.12.2025).

66. De Palma, M. Microenvironmental Regulation of Tumour Angiogenesis / M. De Palma, D. Biziato, T. V. Petrova. – DOI: 10.1038/nrc.2017.51. – Text : electronic // *Nat. Rev. Cancer.* – 2017. – Vol. 17, N 8. – P. 457–474. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706266/> (date of access: 10.12.2025).

67. De Maio, A. Extracellular Heat Shock Proteins: A New Location, a New Function / A. De Maio, D. Vazquez. – DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a185ab. – Text : electronic // *Shock.* – 2013. – Vol. 40, N 4. – P. 239–246. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23807250/> (date of access: 10.12.2025).

68. DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells / A. Eger, K. Aigner, S. Sonderegger [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.onc.1208429. – Text : electronic // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24, N 14. – P. 2375–2385. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15674322/> (date of access: 10.12.2025).

69. Dhaliwal, D. Molecular and cellular mechanisms controlling integrin-mediated cell adhesion and tumor progression in ovarian cancer metastasis: a review / D. Dhaliwal, T. G. Shepherd. – DOI: 10.1007/s10585-021-10136-5. – Text : electronic // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2022. – Vol. 39, N 2. – P. 291–301. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822024/> (date of access: 10.12.2025).

70. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer / B. Kim, Y. Park, B. Kim [et al.]. – DOI: 10.1002/jcla.22624. – Text : electronic // J. Clin. Lab. Anal. – 2019. – Vol. 33, N 1. – P. e22624. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009497/> (date of access: 23.01.2026).

71. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers / S. Deng, X. Yang, H. Lassus [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0010277. – Text : electronic // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. e10277. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422001/> (date of access: 10.12.2025).

72. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary / A. A. Ahmed, D. Etemadmoghadam, J. Temple [et al.]. – DOI: 10.1002/path.2696. – Text : electronic // J. Pathol. – 2010. – Vol. 221, N 1. – P. 49–56. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229506/> (date of access: 23.01.2026).

73. Elias, K. M. Early Detection of Ovarian Cancer / K. M. Elias, J. Guo, R. C. Bast jr. – DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.003. – Text : electronic // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 903–914. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390764/> (date of access: 10.12.2025).

74. Enhanced immunogenicity of heat shock protein 70 peptide complexes from dendritic cell-tumor fusion cells / Y. Enomoto, A. Bharti, A. A. Khaleque [et al.]. – DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.5946. – Text : electronic // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, N 9. – P. 5946–5955. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17056519/> (date of access: 10.12.2025).

75. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition / S. Thomson, E. Buck, F. Petti [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1058. – Text : electronic // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, N 20. – P. 9455–9462. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230409/> (date of access: 24.01.2026).

76. Epithelial-mesenchymal transition: potential regulator of ABC transporters in tumor progression / Z. S. Jiang, Y. Z. Sun, S. M. Wang, J.-S. Ruan. – DOI: 10.7150/jca.19079. – Text : electronic // J. Cancer. – 2017. – Vol. 8, N 12. – P. 2319–2327. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819436/> (date of access: 12.12.2025).

77. Evolutionarily Conserved Dual Lysine Motif Determines the Non-Chaperone Function of Secreted Hsp90alpha in Tumor Progression / M. Zou, A. Bhatia, H. Dong [et al.]. – DOI: 10.1038/onc.2016.375. – Text : electronic // Oncogene. – 2017. – Vol. 36, N 15. – P. 2160–2171. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721406/> (date of access: 24.01.2026).

78. Exosomal Hsp70 mediates immunosuppressive activity of the myeloid-derived suppressor cells via phosphorylation of Stat3 / J. Diao, X. Yang, X. Song [et al.]. – DOI: 10.1007/s12032-015-0506-z. – Text : electronic // Med. Oncol. – 2015. – Vol. 32, N 2. – P. 453. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25603952/> (date of access: 10.12.2025).

79. Expression of Heat-Shock Proteins Hsp27, Hsp70 and Hsp90 in Malignant Epithelial Tumours of the Ovaries / G. O. Elpek, S. Karaveli, T. Simsek [et al.]. – DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110411.x. – Text : electronic // APMIS. – 2003. – Vol. 111, N 4. – P. 523–530. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780528/> (date of access: 10.12.2025).

80. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up / P. F. Pinsky, K. Yu, B. S. Kramer [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.08.334. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2016. – Vol. 143, N 2. – P. 270–275. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27615399/> (date of access: 23.01.2026).

81. Extracellular HSP110 Skews Macrophage Polarization in Colorectal Cancer / K. Berthenet, C. Boudesco, A. Collura [et al.]. – DOI: 10.1080/2162402X.2016.1170264. – Text : electronic // OncoImmunology. – 2016. – Vol. 5, N 7. – Art. e1170264. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622020/> (date of access: 23.01.2026).

82. Extracellular HSP27 mediates angiogenesis through toll-like receptor 3 / D. Thüringer, G. Jego, G. Wettstein [et al.]. – DOI: 10.1096/fj.12-226977. – Text : electronic // FASEB J. – 2013. – Vol. 27, N 10. – P. 4169–4183. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23804239/> (date of access: 24.01.2026).

83. Extracellular Hsp90 Mediates an NF- κ B Dependent Inflammatory Stromal Program: Implications for the Prostate Tumor Microenvironment / J. Bohonowych, M. Hance, K. Nolan [et al.]. – DOI: 10.1002/pros.22761. – Text : electronic // Prostate. – 2014. – Vol. 74, N 4. – P. 395–407. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338924/> (date of access: 23.01.2026).

84. Extracellular Hsp90 α clinically correlates with tumor malignancy and promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma / X. Wang, D. An, X. Wang [et al.]. – DOI: 10.2147/OTT.S195529. – Text : electronic // OncoTargets Ther. – 2019. – Vol. 12. – P. 1119–1128. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809093/> (date of access: 24.01.2026).

85. Extracellular HSP90 α Interacts with ER Stress to Promote Fibroblast Activation Through PI3K/AKT Pathway in Pulmonary Fibrosis / J. Zhang, W. Zhong, Y. Liu [et al.]. – DOI: 10.3389/fphar.2021.708462. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 708462. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497513/> (date of access: 24.01.2026).

86. Extracellular Vesicles in Cancer – Implications for Future Improvements in Cancer Care / R. Xu, A. Rai, M. Chen [et al.]. – DOI: 10.1038/s41571-018-0036-9. – Text : electronic // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 15, N 10. – P. 617–638. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795272/> (date of access: 24.01.2026).

87. Fucarino, A. Role of HSP60/HSP10 in lung cancer: Simple biomarkers or leading actors? / A. Fucarino, A. Pitruzzella. – DOI: 10.1155/2020/4701868. – Text : electronic // J. Oncol. – 2020. – Art. 4701868. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318107/> (date of access: 12.12.2025).

88. Functional Proteomic Screens Reveal an Essential Extracellular Role for Hsp90 Alpha in Cancer Cell Invasiveness / B. K. Eustace, T. Sakurai, J. K. Stewart [et al.]. – DOI: 10.1038/ncb1131. – Text : electronic // Nat. Cell Biol. – 2004. – Vol. 6,

N 6. – P. 507–514. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146192/> (date of access: 10.12.2025).

89. Functional state of the Hsp27 chaperone as a molecular marker of an unfavorable course of larynx cancer / E. V. Kaigorodova, M. V. Zavyalova, V. A. Bychkov [et al.]. – DOI: 10.3233/CBM-160625. – Text : electronic // CancerBiomarkers. – 2016. – Vol. 17, N 2. – P. 145–153. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27136079> (date of access: 25.01.2026).

90. Fusion between Intestinal epithelial cells and macrophages in a cancer context results in nuclear reprogramming / A. E. Powell, E. C. Anderson, P. S. Davies [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3223. – Text : electronic // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71, N 4. – P. 1497–1505. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21303980/> (date of access: 23.01.2026).

91. Gaona-Luviano, P. Epidemiology of ovarian cancer / P. Gaona-Luviano, L. A. Medina-Gaona, K. Magaña-Pérez. – DOI: 10.21037/cco-20-34. – Text : electronic // Chin. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 9, N 4. – P. 47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648448/> (date of access: 12.12.2025).

92. Garrison, R. N. Mechanisms of malignant ascites production / R. N. Garrison, R. H. Galloway, L. S. Heuser. – DOI: 10.1016/0022-4804(87)90109-0. – Text : electronic // J. Surg. Res. – 1987. – Vol. 42, N 2. – P. 126–13247. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2434730/> (date of access: 12.12.2025).

93. Garson, K. Epithelial Ovarian Cancer Stem Cells: Underlying Complexity of a Simple Paradigm / K. Garson, B. C. Vanderhyden. – DOI: 10.1530/REP-14-0234. – Text : electronic // Reproduction. – 2015. – Vol. 149, N 2. – P. R59–R70. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301968/> (date of access: 12.12.2025).

94. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian cancer / K. P. Pennington, T. Walsh, M. I. Harrell [et al.] // Clin Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 764–775.

95. Gershenson, D. M. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum / D. M. Gershenson. – DOI: 10.1093/annonc/mdw090. – Text : electronic //

Ann. Oncol. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. i45–i49. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141071/> (date of access: 12.12.2025).

96. Gkretsi, V. Cell Adhesion and Matrix Stiffness: Coordinating Cancer Cell Invasion and Metastasis / V. Gkretsi, T. Stylianopoulos. – DOI: 10.3389/fonc.2018.00145. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2018. – Vol. 8. – Art. 145. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29780748/> (date of access: 12.12.2025).

97. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.]. – DOI: 10.3322/caac.21834. – Text : electronic // CA Cancer J. Clin. – 2024. – Vol. 74, N 3. – P. 229–263. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/> (date of access: 27.12.2025).

98. Gregory, P. A. The miR-200 family regulates epithelial to mesenchymal transition / P. A. Gregory, C. P. Bracken, E. Smith // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2008. – Vol. 9, N 7. – P. 559–572.

99. Guzhova, I. V. HSP70-based anti-cancer immunotherapy / I. V. Guzhova, B. A. Margulis. – DOI: 10.1080/21645515.2016.1195662. – Text : electronic // Hum. Vaccin. Immunother. – 2016. – Vol. 12, N 10. – P. 2529–2535. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294301/> (date of access: 12.12.2025).

100. Hartl, F. U. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis / F. U. Hartl, A. Bracher, M. Hayer-Hartl // Nature. – 2011. – Vol. 475, N 7356. – P. 324–332.

101. Heat Shock Protein 27 (HSP27) in Patients with Ovarian Cancer / P. Bodzek, A. Damasiewicz-Bodzek, I. Janosz [et al.]. – DOI: 10.5603/GP.a2021.0061. – Text : electronic // Ginekol. Pol. – 2021. – Vol. 92, N 12. – P. 837–843. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105741/> (date of access: 23.01.2026).

102. Heat Shock Protein 27 Differentiates Tolerogenic Macrophages That May Support Human Breast Cancer Progression / S. Banerjee, C. F. Lin, K. A. Skinner [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1778. – Text : electronic // Cancer Res. –

2011. – Vol. 71, N 2. – P. 318–327. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224361/> (date of access: 23.01.2026).

103. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome / H. M. Beere, B. B. Wolf, K. Cain [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 2, N 8. – P. 469–475.

104. Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization / J. Nylandsted, M. Gyrd-Hansen, A. Danielewicz [et al.]. – DOI: 10.1084/jem.20040598. – Text : electronic // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200, N 4. – P. 425–435. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15314073/> (date of access: 23.01.2026).

105. Heat Shock Protein 90 Is Involved in the Regulation of HMGA2-Driven Growth and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Colorectal Cancer Cells / C.-Y. Kao, P.-M. Yang, M.-H. Wu [et al.]. – DOI: 10.7717/peerj.1683. – Text : electronic // *PeerJ.* – 2016. – Vol. 4. – Art. e1683. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893968/> (date of access: 23.01.2026).

106. Heat Shock Protein 90 Triggers Multi-Drug Resistance of Ovarian Cancer via AKT/GSK3 β / β -Catenin Signaling / L. Yin, Y. Yang, W. Zhu [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2021.620907. – Text : electronic // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 620907. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738259/> (date of access: 24.01.2026).

107. Heat shock protein HSP27 secretion by ovarian cancer cells is linked to intracellular expression levels, occurs independently of the endoplasmic reticulum pathway and HSP27's phosphorylation status, and is mediated by exosome liberation / M. B. Stope, G. Klinkmann, K. Diesing [et al.]. – DOI: 10.1155/2017/1575374. – Text : electronic // *Dis. Markers.* – 2017. – Art. 1575374. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325957/> (date of access: 24.01.2026).

108. Heat shock protein-peptide complexes, reconstituted in vitro, elicit peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte response and tumor immunity / N. E. Blachère, Z. Li, R. Y. Chandawarkar [et al.]. – DOI: 10.1084/jem.186.8.1315. – Text : electronic // *J.*

Exp. Med. – 1997. – Vol. 186, N 8. – P. 1315–1322. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9334371/> (date of access: 23.01.2026).

109. Heat Shock Proteins Are Essential Components in Transformation and Tumor Progression: Cancer Cell Intrinsic Pathways and Beyond / B. J. Lang, M. E. Guerrero-Giménez, T. L. Prince [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20184507. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 18. – P. 4507. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514477/> (date of access: 23.01.2026).

110. Heat Shock Proteins in Oncology: Diagnostic Biomarkers or Therapeutic Targets? / A. A. Khalil, N. F. Kabapy, S. F. Deraz, C. Smith. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.04.002. – Text : electronic // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1816, N 2. – P. 89–104. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605630/> (date of access: 23.01.2026).

111. Heat Shock Proteins, a double-edged sword: significance in cancer progression, chemotherapy resistance and novel therapeutic perspectives / D. Kunachowicz, M. Król-Kulikowska, W. Raczycka [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers16081500. – Text : electronic // Cancers. – 2024. – Vol. 16, N 8. – Art. 1500. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38672583/> (date of access: 23.01.2026).

112. Heat shock proteins: biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities / C. Hu, J. Yang, Z. Qi [et al.]. – DOI: 10.1002/mco2.161. – Text : electronic // MedComm (2020). – 2022. – Vol. 3, N 3. – Art. e161. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35928554/> (date of access: 12.12.2025).

113. Henderson, J. T. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / J. T. Henderson, E. M. Webber, G. F. Sawaya. – DOI: 10.1001/jama.2017.21421. – Text : electronic // JAMA. – 2018. – Vol. 319, N 6. – P. 595–606. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450530/> (date of access: 12.12.2025).

114. Heterogeneous Cadherin Expression and Multicellular Aggregate Dynamics in Ovarian Cancer Dissemination / Y. Klymenko, J. Johnson, B. Bos [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neo.2017.04.002. – Text : electronic // Neoplasia. – 2017. – Vol. 19,

N 7. – P. 549–563. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601643/> (date of access: 23.01.2026).

115. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube / S. I. Labidi-Galy, E. Papp, D. Hallberg. – [et al.]. – DOI: 10.1038/s41467-017-00962-1. – Text : electronic // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8, N 1. – P. 1093. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061967/> (date of access: 23.01.2026).

116. High Metabolic Rate and Stem Cell Characteristics of Esophageal Cancer Stem-Like Cells Depend on the Hsp27-Akt-HK2 Pathway / C. C. Liu, K. T. Chou, J. W. Hsu [et al.]. – DOI: 10.1002/ijc.32301. – Text : electronic // Int. J. Cancer. – 2019. – Vol. 145, N 8. – P. 2144–2156. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920655/> (date of access: 23.01.2026).

117. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints / M. A. Lisio, L. Fu, A. Goyeneche [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20040952. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 4. – P. 952. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30813239/> (date of access: 23.01.2026).

118. Holm-Nielsen, P. Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinomatosis / P. Holm-Nielsen // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1953. – Vol. 33, N 1. – P. 10–21.

119. Homologous Recombination Deficiency and Cyclin E1 Amplification Are Correlated with Immune Cell Infiltration and Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer / L. van Wagenveld, J. O. A. M. van Baal, M. Timmermans [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers14235965. – Text : electronic // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, N 23. – P. 5965. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497449/> (date of access: 24.01.2026).

120. Hoter, A. Heat shock proteins and ovarian cancer: Important roles and therapeutic opportunities / A. Hoter, H. Y. Naim. – DOI: 10.3390/cancers11091389. – Text : electronic // Cancers. – 2019 – Vol. 11, N 9. – P. 1389. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540420/> (date of access: 12.12.2025).

121. Hoter, A. The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease / A. Hoter, M. E. El-Sabban, H. Y. Naim. – DOI: 10.3390/ijms19092560. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19,

N 9. – P. 2560. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158430/> (date of access: 12.12.2025).

122. HSP27 Associates with Epithelial-Mesenchymal Transition, Stemness and Radioresistance of Salivary Adenoid Cystic Carcinoma / W. Chen, X. Ren, J. Wu [et al.]. – DOI: 10.1111/jcmm.13510. – Text : electronic // J. Cell. Mol. Med. – 2018. – Vol. 22, N 4. – P. 2283–2298. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424489/> (date of access: 10.12.2025).

123. Hsp27 Inhibits IKK β -Induced NF- κ B Activity and Skeletal Muscle Atrophy / S. L. Dodd, B. Hain, S. M. Senf, A. R. Judge. – DOI: 10.1096/fj.08-124602. – Text : electronic // FASEB J. – 2009. – Vol. 23, N 10. – P. 3415–3423. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528257/> (date of access: 10.12.2025).

124. HSP27 Modulates Epithelial to Mesenchymal Transition of Lung Cancer Cells in a Smad-Independent Manner / H. Mizutani, T. Okano, Y. Minegishi [et al.]. – DOI: 10.3892/ol.2010.190. – Text : electronic // Oncol. Lett. – 2010. – Vol. 1, N 6. – P. 1011–1016. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870103/> (date of access: 23.01.2026).

125. Hsp27 Participates in the Maintenance of Breast Cancer Stem Cells Through Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition and Nuclear Factor- κ B / L. Wei, T. T. Liu, H. H. Wang [et al.]. – DOI: 10.1186/bcr3042. – Text : electronic // Breast Cancer Res. – 2011. – Vol. 13, N 5. – Art. R101. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023707/> (date of access: 24.01.2026).

126. Hsp60 is actively secreted by human tumor cells / A. M. Merendino, F. Bucchieri, C. Campanella [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0009247. – Text : electronic // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, N 2. – Art. e9247. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20169074/> (date of access: 23.01.2026).

127. HSP70 and HSP90 in Cancer: Cytosolic, Endoplasmic Reticulum and Mitochondrial Chaperones of Tumorigenesis / Z. Albakova, Y. Mangasarova, A. Albakov, L. Gorenkova. – DOI: 10.3389/fonc.2022.829520. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12, N 12. – Art. 829520. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127545/> (date of access: 23.01.2026).

128. HSP70 enhances immunosuppressive function of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T regulatory cells and cytotoxicity in CD4⁺CD25⁻ T cells / J. Wachstein, S. Tischer, C. Figueiredo [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0051747. – Text : electronic // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 12. – Art. e51747. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300563/> (date of access: 24.01.2026).

129. HSP70 inhibition by the small-molecule 2-phenylethynylsulfonamide impairs protein clearance pathways in tumor cells / J. I. J. Leu, J. Pimkina, P. Pandey [et al.]. – DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0142. – Text : electronic // Mol. Cancer Res. – 2011. – Vol. 9, N 7. – P. 936–947. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636681/> (date of access: 23.01.2026).

130. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine / A. Asea, S. K. Kraeft, E. A. Kurt-Jones [et al.]. – DOI: 10.1038/74697. – Text : electronic // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 435–442. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742151/> (date of access: 23.01.2026).

131. Hsp90 Is a Potential Risk Factor for Ovarian Cancer Prognosis: An Evidence of a Chinese Clinical Center / C. Duan, K. Li, X. Pan [et al.]. – DOI: 10.1186/s12885-023-10929-9. – Text : electronic // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37259027/> (date of access: 10.12.2025).

132. Hsp90 Mediates Membrane Deformation and Exosome Release / E. Lauwers, Y. C. Wang, R. Gallardo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.016. – Text : electronic // Mol. Cell. – 2018. – Vol. 71, N 5. – P. 689–702. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193096/> (date of access: 23.01.2026).

133. Hsp90ab1 Stabilizes LRP5 to Promote Epithelial-Mesenchymal Transition Via Activating of AKT and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways in Gastric Cancer Progression / H. Wang, G. Deng, M. Ai [et al.]. – DOI: 10.1038/s41388-018-0532-5. – Text : electronic // Oncogene. – 2018. – Vol. 38, N 9. – P. 1489–1507. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305727/> (date of access: 24.01.2026).

134. Huang, B. The Role of IL-6/JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Cancers / B. Huang, X. Lang, X. Li. – DOI: 10.3389/fonc.2022.1023177. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12. – Art. 1023177. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36591515/> (date of access: 12.12.2025).

135. Human ovarian adenocarcinoma cells synthesize vitronectin and use it to organize their adhesion / F. Carreiras, S. Cruet, C. Staedel [et al.]. – DOI: 10.1006/gyno.1998.5262. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 72, N 3. – P. 312–322. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10053101/> (date of access: 10.12.2025).

136. Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Müllerian inhibiting substance / K. Meirelles, L. A. Benedict, D. Dombkowski [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.1120733109. – Text : electronic // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109, N 7. – P. 2358–2363. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308459/> (date of access: 23.01.2026).

137. Hunter, S. M. BRAF mutation is associated with early-stage disease and improved outcome in serous borderline tumors of the ovary / S. M. Hunter. – DOI: 10.1038/modpathol.2015.161. – Text : electronic // Mod. Pathol. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 448–456.

138. Hyaluronan-CD44 Interaction Activates Stem Cell Marker Nanog, STAT-3-Mediated MDR1 Gene Expression, and Ankyrin-Regulated Multidrug Efflux in Breast and Ovarian Tumor Cells / L. Y. Bourguignon, K. Peyrollier, W. Xia, E. Gilad. – DOI: 10.1074/jbc.M800109200. – Text : electronic // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 25. – P. 17635–17651. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18441325/> (date of access: 23.01.2026).

139. Hybrid/Atypical Forms of Circulating Tumor Cells: Current State of the Art / E. V. Kaigorodova, A. V. Kozik, I. S. Zavaruev, M. Yu. Grishchenko. – DOI: 10.1134/S0006297922040071. – Text : electronic // Biochemistry. 2022. – Vol. 87, N 4. – P. 380–390. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35527376/> (date of access: 23.01.2026).

140. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors / S. Zhang, C. Balch, M. W. Chan [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364. – Text : electronic // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68, N 11. – P. 4311–4320. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519691/> (date of access: 24.01.2026).

141. Identification of prognosis biomarkers for high-grade serous ovarian cancer based on stemness / Z. Wang, L. Yang, Z. Huang [et al.]. – DOI: 10.3389/fgene.2022.861954. – Text : electronic // Front. Genet. – 2022. – Vol. 13. – Art. 861954. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360863/> (date of access: 24.01.2026).

142. IgA Antibodies to the 27-kDa Heat-Shock Protein in the Genital Tracts of Women with Gynecologic Cancers / I. Korneeva, A. M. Bongiovanni, M. Girotra [et al.]. – DOI: 10.1002/1097-0215(20000915)87:6<824::AID-IJC11>3.0.CO;2-K. – Text : electronic. // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 87, N 6. – P. 824–828. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10956393/> (date of access: 23.01.2026).

143. Imaging of Peritoneal Carcinomatosis in Advanced Ovarian Cancer: CT, MRI, Radiomic Features and Resectability / V. Miceli, M. Gennarini F. Tomao [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers15245827. – Text : electronic // Cancers. – 2023. – Vol. 15, N 24. – Art. 5827. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38136373/> (date of access: 23.01.2026).

144. Immunomonitoring results of a phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAMx anti-CD3) / M. Jäger, A. Schoberth, P. Ruf [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2235. – Text : electronic // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72, N 1. – P. 24–32. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044753/> (date of access: 12.12.2025).

145. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study / J. B. Szender, T. Emmons, S. Beliotti [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.008. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2017. – Vol. 146, N 3. – P. 491–497. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624153/> (date of access: 24.01.2026).

146. Increased Expression of Heat Shock Protein 27 Correlates with Peritoneal Metastasis in Epithelial Ovarian Cancer / M. Zhao, F. Shen, Y. X. Yin [et al.]. – DOI: 10.1177/1933719111432875. – Text : electronic // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19, N 7. – P. 748–753. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534325/> (date of access: 24.01.2026).

147. Inhibition of Heat Shock Protein 27-Mediated Resistance to DNA Damaging Agents by a Novel PKC Delta-V5 Heptapeptide / E. H. Kim, H. J. Lee, D. H. Lee [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4344. – Text : electronic // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, N 13. – P. 6333–6341. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616692/> (date of access: 23.01.2026).

148. Inhibition of HSP27 Blocks Fibrosis Development and EMT Features by Promoting Snail Degradation / G. Wettstein, P. S. Bellaye, M. Kolb [et al.]. – DOI: 10.1096/fj.12-220053. – Text : electronic // *FASEB J.* – 2013. – Vol. 27, N 4. – P. 1549–1560. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288928/> (date of access: 24.01.2026).

149. Interaction Between HSP60 and β -Catenin Promotes Metastasis / Y.-P. Tsai, M.-H. Yang, C.-H. Huang [et al.]. – DOI: 10.1093/carcin/bgp118. – Text : electronic // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30, N 6. – P. 1049–1057. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19369584/> (date of access: 24.01.2026).

150. Interleukin-8 secretion by ovarian cancer cells increases anchorage-independent growth, proliferation, angiogenic potential, adhesion and invasion / Y. Wang, R. C. Xu, X. L. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cyto.2012.04.013. – Text : electronic // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 145–155. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579115/> (date of access: 24.01.2026).

151. International Agency for Research on Cancer. Ovarian Cancer. – URL: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/ovarian-cancer/> (date of access: 10.06.2024). – Text : electronic.

152. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility / M. Köbel, B. M. Ronnett, N. Singh [et al.]. – DOI: 10.1097/PGP.0000000000000488. – Text : electronic // *Int. J. Gynecol. Pathol.* –

2019. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. S123–S131. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517499/> (date of access: 23.01.2026).
153. Involvement of SDF–1 α /CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma / H. Kajiyama, K. Shibata, M. Terauchi [et al.]. – DOI: 10.1002/ijc.23083. – Text : electronic // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol. 122, N 1. – P. 91–99. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893878/> (date of access: 23.01.2026).
154. Jolly, C. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death / C. Jolly, R. I. Morimoto. – DOI: 10.1093/jnci/92.19.1564. – Text : electronic // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92, N 19. – P. 1564–1572. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018092/> (date of access: 12.12.2025).
155. Kabakov, A. Molecular Chaperones in Cancer Stem Cells: Determinants of Stemness and Potential Targets for Antitumor Therapy / A. Kabakov, A. Yakimova, O. Matchuk. – DOI: 10.3390/cells9040892. – Text : electronic // Cells. – 2020. – Vol. 9, N 4. – P. 892. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268506/> (date of access: 23.01.2026).
156. Kaigorodova, E. V. Heat shock proteins as prognostic markers of cancer / E. V. Kaigorodova, M. V. Bogatyuk. – DOI: 10.2174/1568009614666140926122846. – Text : electronic // Curr. Cancer Drug. Targets. – 2014. – Vol. 14, N 8. – P. 713–726. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258164/> (date of access: 23.01.2026).
157. Kang, X. HSP90 Facilitates Stemness and Enhances Glycolysis in Glioma Cells / X. Kang, J. Chen, J. F. Hou. – DOI: 10.1186/s12883-022-02924-7. – Text : electronic // BMC Neurol. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 420. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36368999/> (date of access: 23.01.2026).
158. Kaufhold, S. Yin Yang 1 is associated with cancer stem cell transcription factors (SOX2, OCT4, BMI1) and clinical implication / S. Kaufhold, H. Garbán, B. Bonavida. – DOI: 10.1186/s13046-016-0359-2. – Text : electronic // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 35. – P. 84. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225481/> (date of access: 23.01.2026).

159. Kim, S. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer / S. Kim, B. Kim, Y. S. Song. – DOI: 10.1111/cas.12987. – Text : electronic // *Cancer Sci.* – 2016. – Vol. 107, N 9. – P. 1173–1178. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27297561/> (date of access: 23.01.2026).

160. Kipps, E. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research / E. Kipps, D. S. P. Tan, S. B. Kaye. – DOI: 10.1038/nrc3432. – Text : electronic // *Nat. Rev. Cancer.* – 2013. – Vol. 13, N 4. – P. 273–282. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426401/> (date of access: 23.01.2026).

161. Kroeger, P. T. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer / P. T. Kroeger, R. Drapkin. – DOI: 10.1097/GCO.0000000000000340. – Text : electronic // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 29, N 1. – P. 26–34. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898521/> (date of access: 23.01.2026).

162. Kurman, R. J. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded / R. J. Kurman I.-M. Shih. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. – Text : electronic // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186, N 4. – P. 733–747. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27012190/> (date of access: 23.01.2026).

163. Kurman, R. J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory / R. J. Kurman I.-M. Shih. – DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79. – Text : electronic // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 433–443. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20154587/> (date of access: 23.01.2026).

164. Larizza, L. Acquisition of high metastatic capacity after in vitro fusion of a nonmetastatic tumor line with a bone marrow-derived macrophage / L. Larizza, V. Schirmacher, E. Pflüger // *J. Exp. Med.* – 1984. – Vol. 160, N 5. – P. 1579–1584.

165. Lentze, N. Detection of oligomerisation and substrate recognition sites of small heat shock proteins by peptide arrays / N. Lentze, F. Narberhaus. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.043. – Text : electronic // *Biochem. Biophys. Res.*

Commun. – 2004. – Vol. 325, N 2. – P. 401–407. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530406/> (date of access: 23.01.2026).

166. Liao, T. T. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness / T. T. Liao, M. H. Yang. – DOI: 10.1002/1878-0261.12096. – Text : electronic // Mol. Oncol. – 2017. – Vol. 11, N 7. – P. 792–804. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649800/> (date of access: 23.01.2026).

167. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations / S. Jones, T.-L. Wang, R. J. Kurman [et al.]. – DOI: 10.1002/path.3967. – Text : electronic // J. Pathol. – 2012. – Vol. 226, N 3. – P. 413–420. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102435/> (date of access: 23.01.2026).

168. Lysophosphatidic Acid disrupts junctional integrity and epithelial cohesion in ovarian cancer cells / Y. Liu, R. Burkhalter, J. Symowicz [et al.]. – DOI: 10.1155/2012/501492. – Text : electronic // J. Oncol. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 501492. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22593767/> (date of access: 23.01.2026).

169. Lysophosphatidic acid induction of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian cancer cells / Y. L. Hu, M. K. Tee, E. J. Goetzl [et al.]. – DOI: 10.1093/jnci/93.10.762. – Text : electronic // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93, N 10. – P. 762–768. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11353786/> (date of access: 12.12.2025).

170. Malignant Ascites in Ovarian Cancer: Cellular, Acellular, and Biophysical Determinants of Molecular Characteristics and Therapy Response / B. P. Rickard, C. Conrad, A. J. Sorrin [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers13174318. – Text : electronic // Cancers. – 2021. – Vol. 13, N 17. – P. 4318. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503128/> (date of access: 23.01.2026).

171. 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 / J. Krügemann, C. L. Schwarz, B. Melcher [et al.]. – DOI: 10.1007/s00404-018-4952-9. – Text : electronic // Arch. Gynecol.

Obstet. – 2019. – Vol. 299, N 2. – P. 515–523. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415435/> (date of access: 23.01.2026).

172. Mechanical Activation and Expression of HSP27 in Epithelial Ovarian Cancer / M. Buckley, M. Kramer, B. Johnson [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-024-52992-7. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2024. – Vol. 14, N 1. – Art. 2856. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38310132/> (date of access: 27.12.2025).

173. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells / X. Fang, S. Yu, R. C. Bast [et al.]. – DOI: 10.1074/jbc.M306662200. – Text : electronic // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, N 10. – P. 9653–9661. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670967/> (date of access: 10.12.2025).

174. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells / F. Chalmin, S. Ladoire, G. Mignot [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI40483. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, N 2. – P. 457–471. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093776/> (date of access: 10.12.2025).

175. Meng, Q. Toward Developing Chemical Modulators of Hsp60 as Potential Therapeutics / Q. Meng, B. X. Li, X. Xiao. – DOI: 10.3389/fmolb.2018.00035. – Text : electronic // Front. Mol. Biosci. – 2018. – Vol. 5. – Art. 35. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732373/> (date of access: 23.01.2026).

176. Mesothelial-to-Mesenchymal Transition and Exosomes in Peritoneal Metastasis of Ovarian Cancer / L. Pascual-Antón, B. Cardeñes, R. S. de la Cuesta [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms222111496. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 21. – P. 11496. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768926/> (date of access: 23.01.2026).

177. MicroRNA Regulation of Epithelial to Mesenchymal Transition / M. L. Abba, N. Patil, J. H. Leupold, H. Allgayer. – DOI: 10.3390/jcm5010008. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. 8. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26784241/> (date of access: 25.01.2026).

178. Mining the ovarian cancer ascites proteome for potential ovarian cancer biomarkers / C. Kuk, V. Kulasingam, C. G. Gunawardana [et al.]. – DOI: 10.1074/mcp.M800313-MCP200. – Text : electronic // Mol. Cell Proteomics. – 2009. – Vol. 8, N 4. – P. 661–669. –URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047685/> (date of access: 23.01.2026).

179. Minireview: epigenetic changes in ovarian cancer / C. Balch, F. Fang, D. E. Matei, D. E. Matei [et al.]. – DOI: 10.1210/en.2009-0404. – Text : electronic // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 9. – P. 4003–4011. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574400/> (date of access: 12.12.2025).

180. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions / H. Siemens, R. Jackstadt, S. Hünten [et al.]. – DOI: 10.4161/cc.10.24.18552. – Text : electronic // Cell Cycle. – 2011. – Vol. 10, N 24. – P. 4256–4271. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134354/> (date of access: 24.01.2026).

181. Miyata, Y. The therapeutic target Hsp90 and cancer hallmarks / Y. Miyata, H. Nakamoto, L. Neckers. – DOI: 10.2174/138161213804808106. – Text : electronic // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 347–365. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920906/> (date of access: 23.01.2026).

182. Modesitt S.C. HDAC Inhibitors Therapy // Gynecologic Oncology. – 2020. – DOI: [].

183. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer / R. Zhang, M. K. Y. Siu, H. Y. S. Ngan, K. K. L. Chan. – DOI: 10.3390/ijms231912041. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 19. – P. 12041. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233339/> (date of access: 24.01.2026).

184. Molecular Chaperone GRP94/GP96 in Cancers: Oncogenesis and Therapeutic Target / X. Duan, S. Iwanowycz, S. Ngoi [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2021.629846. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 11. – Art. 629846. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898309/> (date of access: 10.12.2025).

185. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes / S. M. Hunter, M. S. Anglesio, G. L. Ryland [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.5438. – Text : electronic // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, N 35. – P. 37663–37677. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506417/> (date of access: 12.12.2025).

186. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumors identifies novel candidate driver genes / S. M. Hunter, M. S. Anglesio, G. L. Ryland [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.7822. – Text : electronic // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, N 16. – P. 21579–21594. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506417/> (date of access: 16.12.2025).

187. Molecular Signaling of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Generating and Maintaining Cancer Stem Cells / G. Ouyang, Z. Wang, X. Fang [et al.]. – DOI: 10.1007/s00018-010-0338-2. – Text : electronic // Cell. Mol. Life Sci. – 2010. – Vol. 67, N 15. – P. 2605–2618. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238234/> (date of access: 23.01.2026).

188. MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis / C. Thériault, M. Pinard, M. Comamala [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.020. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 121, N 3. – P. 434–443. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421261/> (date of access: 24.01.2026).

189. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells / J. A. A. Gubbels, M. Felder, S. Horibata [et al.]. – DOI: 10.1186/1476-4598-9-11. – Text : electronic // Mol. Cancer. – 2010. – Vol. 9. – P. 11. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089172/> (date of access: 12.12.2025).

190. Mullerian inhibiting substance preferentially inhibits stem/progenitors in human ovarian cancer cell lines compared with chemotherapeutics / X. Wei, D. Dombkowski, K. Meirelles [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.1012667107. – Text : electronic // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2010. – Vol. 107, N 44. – P. 18874–18879. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952655/> (date of access: 24.01.2026).

191. Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: biology and pathology / K. Shield, M. L. Ackland, N. Ahmed, G. E. Rice. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.11.032. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 113, N 1. – P. 143–148. –URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135710/> (date of access: 23.01.2026).

192. Murshid, A. The role of heat shock proteins in antigen cross-presentation / A. Murshid, J. Gong, S. K. Calderwood. – DOI: 10.3389/fimmu.2012.00063. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2012. – Vol. 3. – Art. 63. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566944/> (date of access: 23.01.2026).

193. Mutation of ERBB2 provides a novel alternative mechanism for the ubiquitous activation of RAS-MAPK in ovarian serous low malignant potential tumors / M. S. Anglesio, J. M. Arnold, J. George [et al.]. – DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0193. – Text : electronic // Mol. Cancer Res. – 2008. – Vol. 6, N 10. – P. 1678–1690. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010816/> (date of access: 23.01.2026).

194. Mutation of NRAS is a rare genetic event in ovarian low-grade serous carcinoma / D. Xing, Y. S. Rahmanto, F. Zeppernick [et al.]. – DOI: 10.1016/j.humpath.2017.08.024. – Text : electronic // Hum. Pathol. – 2017. – Vol. 68. – P. 87–91. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873354/> (date of access: 24.01.2026).

195. Myeloid-Derived Macrophages and Secreted HSP90alpha Induce Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Development / C. C. Chen, L. L. Chen, C. P. Li [et al.]. – DOI: 10.1080/2162402X.2018.1424612. – Text : electronic // OncoImmunology. – 2018. – Vol. 7, N 5. – Art. e1424612. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721383/> (date of access: 10.12.2025).

196. Narayanankutty, V. Heat Shock Proteins (HSPs): A Novel Target for Cancer Metastasis Prevention / V. Narayanankutty, A. Narayanankutty, A. Nair. – DOI: 10.2174/1389450120666181211111815. – Text : electronic // Curr. Drug Targets. – 2019. – Vol. 20, N 7. – P. 727–737. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526455/> (date of access: 23.01.2026).

197. Nebgen, D. R. Novel approaches to ovarian cancer screening / D. R. Nebgen, K. H. Lu, R. C. Bast Jr. – DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0. – Text : electronic // *Curr. Oncol. Rep.* – 2019. – Vol. 21, N 8. – P. 75. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346778/> (date of access: 23.01.2026).

198. New HSP27 Inhibitors Efficiently Suppress Drug Resistance Development in Cancer Cells / J. C. Heinrich, S. Donakonda, V. J. Haupt [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.11905. – Text : electronic // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, N 42. – P. 68156–68169. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626687/> (date of access: 12.12.2025).

199. Nilsson, M. B. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine / M. B. Nilsson, R. R. Langley, I. J. Fidler. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0623. – Text : electronic // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 23. – P. 10794–10800. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322225/> (date of access: 23.01.2026).

200. NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments / Y. Zhou, L. Cheng, L. Liu, X. Li. – DOI: 10.1186/s12943-023-01737-7. – Text : electronic // *Mol. Cancer.* – 2023. – Vol. 22, N 1. – P. 34. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797782/> (date of access: 24.01.2026).

201. Nolan, K. D. Secreted Heat Shock Protein 90 Promotes Prostate Cancer Stem Cell Heterogeneity / K. D. Nolan, J. Kaur, J. S. Isaacs. – DOI: 10.18632/oncotarget.14252. – Text : electronic // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 12. – P. 19323–19341. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28038472/> (date of access: 23.01.2026).

202. NOTCH signaling in serous ovarian cancer / J. W. Groeneweg, C. M. DiGloria, J. Yuan [et al.]. – DOI: 10.1186/s13048-014-0095-1. – Text : electronic // *J. Ovarian Res.* – 2014. – Vol. 7. – P. 95. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366565/> (date of access: 12.12.2025).

203. Nuclear Accumulation of Heat-shock Protein 90 Is Associated with Poor Survival and Metastasis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer / J. M. Su, Y. Y. Hsu, P. Lin, H. Chang // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36, N 5. – P. 2197–2203.

204. O'Callaghan-Sunol, C. Hsp27 Modulates p53 Signaling and Suppresses Cellular Senescence / C. O'Callaghan-Sunol, V. L. Gabai, M. Y. Sherman. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2441. – Text : electronic // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, N 24. – P. 11779–11788. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089808/> (date of access: 23.01.2026).

205. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma / M. Köbel, A. M. Piskorz, S. Lee [et al.]. – DOI: 10.1002/cjp2.53. – Text : electronic // J. Pathol. Clin. Res. – 2016. – Vol. 2, N 4. – P. 247–258. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840695/> (date of access: 23.01.2026).

206. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium / N. Wentzensen, E. M. Poole, B. Trabert [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178. – Text : electronic // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34, N 24. – P. 2888–2898. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325851/> (date of access: 24.01.2026).

207. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial / I. J. Jacobs, U. Menon, A. Ryan [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. – Text : electronic // Lancet. – 2016. – Vol. 387, N 10022. – P. 945–956. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707054/> (date of access: 12.12.2025).

208. Ovarian cancer statistics, 2018 / L. A. Torre, B. Trabert, C. E. DeSantis [et al.]. – DOI: 10.3322/caac.21456. – Text : electronic // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68, N 4. – P. 284–296. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29809280/> (date of access: 24.01.2026).

209. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes / A. Chandra, C. Pius, M. Nabeel [et al.]. – DOI: 10.1002/cam4.2560. – Text : electronic // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, N 16. – P. 7018–7031. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560828/> (date of access: 10.12.2025).

210. Ovatodiolide Suppresses Yes-Associated Protein 1-Modulated Cancer Stem Cell Phenotypes in Highly Malignant Hepatocellular Carcinoma and Sensitizes

Cancer Cells to Chemotherapy In Vitro / H.-L. Chang, H.-A. Chen,
O. A. Bamodu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.tiv.2018.04.010. – Text : electronic // Toxicol.
In Vitro. – 2018. – Vol. 51. – P. 74–82. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698666/> (date of access: 10.12.2025).

211. Overcoming Drug-Tolerant Cancer Cell Subpopulations Showing AXL Activation and Epithelial-Mesenchymal Transition Is Critical in Conquering ALK-Positive Lung Cancer / S. Nakamichi, M. Seike, A. Miyanaga [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.25531. – Text : electronic // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, N 43. – P. 27242–27255. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930762/> (date of access: 23.01.2026).

212. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer / G. Spizzo, P. Went, S. Dirnhofer [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.035.v. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 103, N 2. – P. 483–488. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678891/> (date of access: 24.01.2026).

213. p53 and microRNA-34 are suppressors of canonical Wnt signaling / N. H. Kim, H. S. Kim, N. G. Kim [et al.]. – DOI: 10.1126/scisignal.2001744. – Text : electronic // Sci. Signal. – 2011. – Vol. 4, N 197. – Art. ra71. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045851/> (date of access: 23.01.2026).

214. Pathology Outlines.com. Ovary – Serous carcinoma – low grade. – URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinomalg.html> (date of access: 10.06.2024). – Text : electronic.

215. Peng, S. Pluripotency factors Lin28 and Oct4 identify a sub-population of stem cell-like cells in ovarian cancer / S. Peng, N. J. Maihle, Y. Huang. – DOI: 10.1038/onc.2009.500. – Text : electronic // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 14. – P. 2153–2159. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101213/> (date of access: 23.01.2026).

216. Plasma Levels of Heat Shock Protein 90 Alpha Associated with Lung Cancer Development and Treatment Responses / Y. Shi, X. Liu, J. Lou [et al.]. –

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0174. – Text : electronic // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 6016–6022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316816/> (date of access: 23.01.2026).

217. PLC γ 1-PKC γ Signaling-Mediated Hsp90 α Plasma Membrane Translocation Facilitates Tumor Metastasis / J. Yang, X. Song, Y. Chen [et al.]. – DOI: 10.1111/tra.12179. – Text : electronic // Traffic. – 2014. – Vol. 15, N 8. – P. 861–878. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899266/> (date of access: 24.01.2026).

218. Preventive and Therapeutic Effect of Tumor Derived Heat Shock Protein, GP96, in an Experimental Prostate Cancer Model / S. P. Yedavelli, L. Guo, M. E. Daou [et al.]. – DOI: 10.3892/ijmm.4.3.243. – Text : electronic // Int. J. Mol. Med. – 1999. – Vol. 4, N 3. – P. 243–248. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10425272/> (date of access: 24.01.2026).

219. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites / I. Matte, D. Lane, C. Laplante [et al.] // Am. J. Cancer Res. – 2012. – Vol. 2. – P. 566–580.

220. Prognostic significance of the cancer stem cell markers CD133, CD44, and CD166 in colorectal cancer / D. Horst, L. Kriegl, J. Engel [et al.]. – DOI: 10.1080/07357900902744502. – Text : electronic // Cancer Invest. – 2009. – Vol. 27, N 8. – P. 844–850. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626493/> (date of access: 12.12.2025).

221. Proteome-etabolome profiling of ovarian cancer ascites reveals novel components involved in intercellular communication / V. O. Shender, M. S. Pavlyukov, R. H. Ziganshin [et al.]. – DOI: 10.1074/mcp.M114.041194. – Text : electronic // Mol. Cell. Proteomics. – 2014. – Vol. 13, N 12. – P. 3558–3571. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271300/> (date of access: 23.01.2026).

222. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis / P. Bankhead, M. B. Loughrey, J. A. Fernández [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, N 1. – Art. 16878. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203879/> (date of access: 23.01.2026).

223. Ramakrishnan, M. Fusion-derived epithelial cancer cells express hematopoietic markers and contribute to stem cell and migratory phenotype in ovarian

carcinoma / M. Ramakrishnan, S. R. Mathur, A. Mukhopadhyay. – DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-13-0896. – Text : electronic // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73, N 17. – P. 5360–5370. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856249/> (date of access: 23.01.2026).

224. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group study / D. C. Bodurka, M. T. Deavers, C. Tian [et al.]. – DOI: 10.1002/cncr.26601. – Text : electronic // Cancer. – 2012. – Vol. 118, N 12. – P. 3087–3094. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22072418/> (date of access: 23.01.2026).

225. Regulation of tight junctions during the epithelium-mesenchyme transition: direct repression of the gene expression of claudins/occludin by Snail / J. Ikenouchi, M. Matsuda, M. Furuse, S. Tsukita. – DOI: 10.1242/jcs.00389. – Text : electronic // J. Cell Sci. – 2003. – Vol. 116, Pt. 10. – P. 1959–1967. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668723/> (date of access: 12.12.2025).

226. Resistance to platinum-based chemotherapy is associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer / S. Marchini, R. Fruscio, L. Clivio [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.026. – Text : electronic // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49, N 2. – P. 520–530. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897840/> (date of access: 23.01.2026).

227. Ritossa, F. A. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila* / F. A. Ritossa // *Experientia*. – 1962. – Vol. 18. – P. 571–573.

228. Role of Acetylation and Extracellular Location of Heat Shock Protein 90alpha in Tumor Cell Invasion / Y. Yang, R. Rao, J. Shen [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0644. – Text : electronic // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68, N 12. – P. 4833–4842. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559531/> (date of access: 24.01.2026).

229. Role of Extracellular Vesicles in Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review / A. Lucidi, D. Buca, C. Ronsini [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21228762. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 22. – Art. 8762. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228245/> (date of access: 23.01.2026).

230. Saibil, H. Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation / H. Saibil // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 14, N 10. – P. 630–642.

231. Saini, J. Sharma PK. Clinical, Prognostic and Therapeutic Significance of Heat Shock Proteins in Cancer / J. Saini, P. K. Sharma. – DOI: 10.2174/1389450118666170823121248. – Text : electronic // *Curr. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 1478–1490. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831912/> (date of access: 23.01.2026).

232. Schopf, F. H. The HSP90 Chaperone Machinery / F. H. Schopf, M. M. Biebl, J. Buchner. – DOI: 10.1038/nrm.2017.20. – Text : electronic // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 345–360. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429788/> (date of access: 23.01.2026).

233. Secretion of Extracellular Hsp90alpha via Exosomes Increases Cancer Cell Motility: A Role for Plasminogen Activation / J. McCready, J. D. Sims, D. Chan, D. G. Jay. – DOI: 10.1186/1471-2407-10-294. – Text : electronic // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – Art. 294. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553606/> (date of access: 23.01.2026).

234. Shih, I.-M. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges / I.-M. Shih, R. J. Kurman. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0792. – Text : electronic // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 21. – P. 7273–7279. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243797/> (date of access: 24.01.2026).

235. Sidera, K. HSP90 inhibitors: Current development and potential in cancer therapy / K. Sidera, E. Patsavoudi. – DOI: 10.2174/15748921113089990031. – Text : electronic // *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 1–20. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312026/> (date of access: 24.01.2026).

236. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal. – DOI: 10.3322/caac.21820. – Text : electronic // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74, N 1. – P. 12–49. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/> (date of access: 24.01.2026).

237. Signaling pathways and microRNAs, the orchestrators of NANOG activity during cancer induction / H. Alemohammad, Z. Asadzadeh, R. M. Azad [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118337. – Text : electronic // Life Sci. – 2020. – Vol. 260. – P. 118337. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841661/> (date of access: 23.01.2026).

238. Sims, J. D. Extracellular Heat Shock Protein (Hsp)70 and Hsp90alpha Assist in Matrix Metalloproteinase-2 Activation and Breast Cancer Cell Migration and Invasion / J. D. Sims, J. McCready, D. G. Jay. – DOI: 10.1371/journal.pone.0018848. – Text : electronic // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 4. – Art. e18848. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21533148/> (date of access: 24.01.2026).

239. SIRT1 Induces EMT by Cooperating with EMT Transcription Factors and Enhances Prostate Cancer Cell Migration and Metastasis / V. Byles, L. Zhu, J. D. Lovaas [et al.]. – DOI: 10.1038/onc.2011.612. – Text : electronic // Oncogene. – 2012. – Vol. 31, N 43. – P. 4619–4629. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249256/> (date of access: 27.12.2025).

240. Small molecule sensitization to TRAIL is mediated via nuclear localization, phosphorylation and inhibition of chaperone activity of Hsp27 / G. Mellier, D. Liu, G. Bellot, S. Pervaiz. – DOI: 10.1038/cddis.2013.413. – Text : electronic // Cell Death Dis. – 2013. – Vol. 4, N 10. – P. e890. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176848/> (date of access: 23.01.2026).

241. Sodek, K. L. Compact spheroid formation by ovarian cancer cells is associated with contractile behavior and an invasive phenotype / K. L. Sodek, M. J. Ringuette, T. J. Brown. – DOI: 10.1002/ijc.24188. – Text : electronic // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 124, N 9. – P. 2060–2070. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132753/> (date of access: 24.01.2026).

242. Soluble Heat-Shock Protein 27 in Blood Serum Is a Non-Invasive Prognostic Biomarker for Ovarian Cancer / D. Könsgen, G. Klinkmann, A. Kaul [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.044. – Text : electronic // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 255. – P. 154–159. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130378/> (date of access: 23.01.2026).

243. Spheroid formation and peritoneal metastasis in ovarian cancer: the role of stromal and immune components / M. Rakina, A. Kazakova, A. Villert [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms23116215. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 11. – P. 6215. –URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682890/> (date of access: 23.01.2026).

244. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo / M. G. del Carmen, I. Rizvi, Y. Chang [et al.]. – DOI: 10.1093/jnci/dji314. – Text : electronic // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97, N 20. – P. 1516–1524. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234565/> (date of access: 10.12.2025).

245. Taha, E. A. Roles of Extracellular HSPs as Biomarkers in Immune Surveillance and Immune Evasion / E. A. Taha, K. Ono, T. Eguchi. – DOI: 10.3390/ijms20184588. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 18. – Art. 4588. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533245/> (date of access: 24.01.2026).

246. Taipale, M. HSP90 at the Hub of Protein Homeostasis: Emerging Mechanistic Insights / M. Taipale, D. F. Jarosz, S. Lindquist. – DOI: 10.1038/nrm2918. – Text : electronic // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 11, N 7. – P. 515–528. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531426/> (date of access: 24.01.2026).

247. Targeting Extracellular Hsp90: A Unique Frontier Against Cancer / R. A. Sager, F. Khan, L. Toneatto [et al.]. – DOI: 10.3389/fmolb.2022.982593. – Text : electronic // Front. Mol. Biosci. – 2022. – Vol. 9. – Art. 982593. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36060252/> (date of access: 23.01.2026).

248. Targeting Heat Shock Protein 27 in Cancer: A Druggable Target for Cancer Treatment? / S.-K. Choi, H. Kam, K.-Y. Kim [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers11081195. – Text : electronic // Cancers. – 2019. – Vol. 11, N 8. – Art. 1195. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426426/> (date of access: 10.12.2025).

249. Targeting Hsp70: A Possible Therapy for Cancer / S. Kumar, J. Stokes, U. P. Singh [et al.]. – DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.032. – Text : electronic // Cancer

Lett. – 2016. – Vol. 374, N 1. – P. 156–166. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898980/> (date of access: 23.01.2026).

250. Targeting the hsp70 gene delays mammary tumor initiation and inhibits tumor cell metastasis / J. Gong, D. Weng, T. Eguchi [et al.]. – DOI: 10.1038/onc.2014.418. – Text : electronic // *Oncogene*. – 2015. – Vol. 34, N 43. – P. 5460–5471. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659585/> (date of access: 12.12.2025).

251. The Complex Function of HSP70 in Metastatic Cancer / A.-M. Lipp, B. Nimmervoll, A. Sonnleitner [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers6010042. – Text : electronic // *Cancers*. – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 42–66. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362507/> (date of access: 23.01.2026).

252. The Dark-Side of the Outside: How Extracellular Heat Shock Proteins Promote Cancer / L. Seclì, F. Fusella, L. Avalle, M. Brancaccio. – DOI: 10.1007/s00018-021-03764-3. – Text : electronic // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2021. – Vol. 78, N 9. – P. 4069–4083. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544155/> (date of access: 23.01.2026).

253. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs / U. Wellner, J. Schubert, U. C. Burk [et al.]. – DOI: 10.1038/ncb1998. – Text : electronic // *Nat. Cell Biol*. – 2009. – Vol. 11, N 12. – P. 1487–1495. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935649/> (date of access: 24.01.2026).

254. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells / S. A. Mani, W. Guo, M. J. Liao [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027. – Text : electronic // *Cell*. – 2008. – Vol. 133, N 4. – P. 704–715. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485877/> (date of access: 23.01.2026).

255. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin / J. D. Seidman, I. Horkayne-Szakaly, M. Haiba [et al.]. – DOI: 10.1097/01.pgp.0000101080.35393.3f. – Text : electronic // *Int. J. Gynecol. Pathol*. – 2004. – Vol. 23, N 1. – P. 41–44. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668549/> (date of access: 23.01.2026).

256. The inflammatory microenvironment in epithelial ovarian cancer: a role for TLR4 and MyD88 and related proteins / Z. Li, M. S. Block, R. A. Vierkant [et al.]. – DOI: 10.1007/s13277-016-5163-2. – Text : electronic // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37, N 10. – P. 13279–13286. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460076/> (date of access: 23.01.2026).

257. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer / S. Mabuchi, H. Kuroda, R. Takahashi, T. Sasano. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022. – Text : electronic // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 142, N 1. – P. 139–146. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677064/> (date of access: 23.01.2026).

258. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer / L. E. Puls, T. Duniho, J. E. Hunter [et al.]. – DOI: 10.1006/gyno.1996.0106. – Text : electronic // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 61, N 1. – P. 109–112. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8626095/> (date of access: 23.01.2026).

259. The Regulatory Mechanism of Extracellular Hsp90alpha on Matrix Metalloproteinase-2 Processing and Tumor Angiogenesis / X. Song, X. Wang, W. Zhuo [et al.]. – DOI: 10.1074/jbc.M110.181941. – Text : electronic // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, N 51. – P. 40039–40049. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3000986/> (date of access: 24.01.2026).

260. The Regulatory Mechanism of Hsp90alpha Secretion and Its Function in Tumor Malignancy / X. Wang, X. Song, W. Zhuo [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.0908151106. – Text : electronic // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2009. – Vol. 106, N 50. – P. 21288–21293. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965370/> (date of access: 24.01.2026).

261. The Role of Heat Shock Protein 90 in the Regulation of Tumor Cell Apoptosis / E. V. Kaigorodova, N. V. Ryazantseva, V. V. Novitskii [et al.]. – DOI: 10.1007/s10517-011-1166-6. – Text : electronic // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 150, N 4. – P. 450–452. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268041/> (date of access: 23.01.2026).

262. The Role of Heat Shock Proteins in Cancer / G. D. Lianos, G. A. Alexiou, A. Mangano [et al.]. – DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.026. – Text : electronic // *Cancer*

Lett. – 2015. – Vol. 360, N 2. – P. 114–118. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721081/> (date of access: 23.01.2026).

263. The Role of Hsp27 in Chemotherapy Resistance / M. Lampros, N. Vlachos, S. Voulgaris, G. A. Alexiou. – DOI: 10.3390/biomedicines10040897. – Text : electronic // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, N 4. – P. 897. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453647/> (date of access: 23.01.2026).

264. The Role of MicroRNA in the Regulation of Tumor Epithelial-Mesenchymal Transition / J. Feng, S. Hu, K. Liu [et al.]. – DOI: 10.3390/cells11131981. – Text : electronic // Cells. – 2022. – Vol. 11, N 13. – Art. 1981. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805066/> (date of access: 10.12.2025).

265. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) : The official website of the United States government. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (date of access: 22.07.2025). – Text : electronic.

266. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors / V. Bolós, H. Peinado, M. A. Pérez-Moreno [et al.]. – DOI: 10.1242/jcs.00224. – Text : electronic // J. Cell Sci. – 2003. – Vol. 116, pt. 3. – P. 499–511. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508111/> (date of access: 23.01.2026).

267. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression / A. Cano, M. A. Pérez-Moreno, I. Rodrigo [et al.]. – DOI: 10.1038/35000025. – Text : electronic // Nat. Cell Biol. – 2000. – Vol. 2, N 2. – P. 76–83. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10655586/> (date of access: 27.12.2025).

268. The transcription factors Slug and Snail act as repressors of Claudin-1 expression in epithelial cells / O. M. Martínez-Estrada, A. Cullerés, F. X. Soriano [et al.]. – DOI: 10.1042/BJ20050591. – Text : electronic // Biochem. J. – 2006. – Vol. 394, Pt. 2. – P. 449–457. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232121/> (date of access: 23.01.2026).

269. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells / T. Motohara, S. Masuko, T. Ishimoto [et al.]. – DOI: 10.1093/carcin/bgr183. – Text : electronic // *Carcinogenesis*. – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1597–1606. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828057/> (date of access: 23.01.2026).
270. Trends of low-grade serous ovarian carcinoma in the United States / K. Matsuo, H. Machida, B. H. Grubbs [et al.]. – DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e15. – Text : electronic // *J. Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 29, N 1. – Art. e15. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5709525/> (date of access: 23.01.2026).
271. Triple Knockdown of CDC37, HSP90-ALPHA AND HSP90-BETA diminishes extracellular vesicles-driven malignant events and macrophage m2 polarization in oral cancer / K. Ono, C. Sogawa, H. Kawai [et al.]. – DOI: 10.1080/20013078.2020.176937. – Text : electronic // *J. Extracel. Vesicles*. – 2020. – Vol. 9, N 1. – Art. 1769373. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144925/> (date of access: 23.01.2026).
272. Tsutsumi, S. Extracellular Heat Shock Protein 90: A Role for a Molecular Chaperone in Cell Motility and Cancer Metastasis / S. Tsutsumi, L. Neckers. – DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00538.x. – Text : electronic // *Cancer Sci.* – 2007. – Vol. 98, N 10. – P. 1536–1539. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645779/> (date of access: 24.01.2026).
273. Tsutsumi, S. Impact of Heat-Shock Protein 90 on Cancer Metastasis / S. Tsutsumi, K. Beebe, L. Neckers. – DOI: 10.2217/fon.09.30. – Text : electronic // *Future Oncol.* – 2009. – Vol. 5, N 5. – P. 679–688. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19519207/> (date of access: 24.01.2026).
274. Tumor microenvironment in ovarian cancer peritoneal metastasis / S. Mei, X. Chen, K. Wang, Y. Chen. – DOI: 10.1186/s12935-023-02854-5. – Text : electronic // *Cancer Cell Int.* – 2023– Vol. 23, N 1. – P. 11. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36698173/> (date of access: 23.01.2026).
275. Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer: Function and Therapeutic Strategy / Y. Yang, Y. Yang, J. Yang [et al.]. – DOI: 10.3389/fcell.2020.00758. – Text :

electronic // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 758. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850861/> (date of access: 24.01.2026).

276. Tumor-released autophagosomes induce CD4⁺ T cell-mediated immunosuppression via a TLR2-IL-6 cascade / Y. Q. Chen, P. C. Li, N. Pan [et al.]. – DOI: 10.1186/s40425-019-0646-5. – Text : electronic // *J. Immunother. Cancer.* – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. 178. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300052/> (date of access: 10.12.2025).

277. Tumor-Secreted Hsp90alpha on External Surface of Exosomes Mediates Tumor-Stromal Cell Communication via Autocrine and Paracrine Mechanisms / X. Tang, C. Chang, J. Guo [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-019-51704-w. – Text : electronic // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – Art. 15108. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641193/> (date of access: 24.01.2026).

278. Using a xenograft model of human breast cancer metastasis to find genes associated with clinically aggressive disease / H. M. Kluger, D. Chelouche-Levy, Y. Kluger [et al.]. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0536. – Text : electronic // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 13. – P. 5578–5587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994930/> (date of access: 23.01.2026).

279. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: Clinical and immunologic findings / F. Belli, A. Testori, L. Rivoltini [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2002.20.20.4169. – Text : electronic // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 20. – P. 4169–4180. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377960/> (date of access: 23.01.2026).

280. Vaksman O. The Role of Non-coding RNAs in Ovarian Cancer / O. Vaksman // *Trends Cancer.* – 2021. – DOI: 10.1016/j.trecan.2021.05.004.

281. Vang, R. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems / R. Vang, I. M. Shih, R. J. Kurman. – DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa. – Text : electronic // *Adv. Anat. Pathol.* – 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 267–282. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700937/> (date of access: 24.01.2026).

282. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5 / D. Herr, A. Sallmann, I. Bekes [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.002. – Text : electronic // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 127, N 1. – P. 210–216. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579791/> (date of access: 12.12.2025).

283. VER-155008, a small molecule inhibitor of HSP70 with potent anti-cancer activity on lung cancer cell lines / W. Wen, W. Liu, Y. Shao, L. Chen. – DOI: 10.1177/1535370213518262. – Text : electronic // Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 239, N 5. – P. 638–645. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24676905/> (date of access: 24.01.2026).

284. Walker, C. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression / C. Walker, E. Mojares, H. A. del Río. – DOI: 10.3390/ijms19103028. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N 10. – Art. 3028. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287763/> (date of access: 24.01.2026).

285. Wayne, N. Dimerization of Hsp90 Is Required for In Vivo Function. Design and Analysis of Monomers and Dimers / N. Wayne, D. N. Bolon // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, N 50. – P. 35386–35395.

286. WHO Classification of Tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. – 5th ed. – Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020. – Vol. 4. – 348 p. – (WHO Classification of Tumours Series). – URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34> (date of access: 16.06.2025). –Text : electronic.

287. Yan, Y. Concise Review: Emerging Role of CD44 in Cancer Stem Cells: A Promising Biomarker and Therapeutic Target / Y. Yan, X. Zuo, D. Wei. – DOI: 10.5966/sctm.2015-0048. – Text : electronic // Stem Cells Transl. Med. – 2015. – Vol. 4, N 9. – P. 1033–1043. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136504/> (date of access: 24.01.2026).

288. Young, J. C. Hsp90: A Specialized But Essential Protein-Folding Tool / J. C. Young, I. Moarefi, F. U. Hartl // J. Cell Biol. – 2001. – Vol. 154, N 1. – P. 267–273.

289. Zhan, N. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites / N. Zhan, W. G. Dong, J. Wang. – DOI: 10.1007/s13277-015-4198-0. – Text : electronic // Tumor Biol. – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 3719–3725. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462841/> (date of access: 24.01.2026).

290. Zheng, H. Multilayer control of the EMT master regulators / H. Zheng, Y. Kang. – DOI: 10.1038/onc.2013.128. – Text : electronic // Oncogene. – 2014. – Vol. 33, N 14. – P. 1755–1763. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23604123/> (date of access: 24.01.2026).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Эндоскопическая стойка Karl Storz, используемая при лапароскопическом стадировании. С. 60
2. Рисунок 2 – Макроскопическая картина канцероматоза брюшной полости при лапароскопии у пациентки Ч., 44 лет. С. 61
3. Рисунок 3 – Схема дизайна исследования: последовательность этапов сбора материала и проведения анализов. С. 62
4. Рисунок 4 – Серозная карцинома низкой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$ С. 65
5. Рисунок 5 – Серозная карцинома низкой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$ С. 66
6. Рисунок 6 – Серозная карцинома высокой степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$ С. 66
7. Рисунок 7 – Серозная карцинома высокой степени злокачественности. Солидно-железистый паттерн роста опухоли. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$ С. 67
8. Рисунок 8 – Пограничная серозная опухоль яичника. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 50$ С. 67
9. Рисунок 9 – Пограничная серозная опухоль яичника. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$ С. 68
10. Рисунок 10 – Иммуногистохимическое окрашивание Hsp27 в ткани серозной карциномы высокой степени злокачественности. Увеличение $\times 100$ С. 69
11. Рисунок 11 – Иммуногистохимическое окрашивание Hsp90 в имплантационном метастазе большого сальника серозной карциномы высокой степени злокачественности. Увеличение $\times 100$. С. 70

12. Рисунок 12 – Примеры анализа экспрессии шаперонов Hsp с помощью программы QuPath 0.5.0: А – выраженная ядерная экспрессия; Б – слабая ядерная экспрессия; В – отсутствие экспрессии. С. 71
13. Рисунок 13 – Количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной карциномы яичников. С. 77
14. Рисунок 14 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp27 в ткани серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (high-grade). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 78
15. Рисунок 15 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp90 в ткани серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (high-grade). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 79
16. Рисунок 16 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp27 в ткани пограничной серозной опухоли яичника (стадия IIIb по FIGO). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 84
17. Рисунок 17 – Иммуногистохимическое окрашивание шаперона Hsp90 в ткани пограничной серозной опухоли яичника (стадия IIIb по FIGO). Окраска: DAB, контрастирование гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 84
18. Рисунок 18 – Количество Hsp-позитивных опухолевых клеток при пограничных опухолях яичников (ПОЯ) и раке яичников (РЯ). Примечание: * – $p < 0,005$ по сравнению с РЯ (критерий Манна – Уитни). С. 85
19. Рисунок 19 – Гибридные (атипичные) опухолевые клетки в асцитической жидкости: двойная экспрессия EpCAM и CD45 (EpCAM⁺CD45⁺). Окраска: многоцветная проточная цитометрия. . . С. 91
20. Рисунок 20 – Микрофотографии различных популяций

- EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости у пациентки с серозным раком яичников, полученные с использованием проточной цитометрии с визуализацией на аппарате ImageStreamX (Amnis) С. 91
21. Рисунок 21 – Фотографии брюшной полости пациентки В., 50 лет, с диагнозом: серозный рак яичников, стадия T3cNxM0, индекс перитонеального канцероматоза (PIV) = 8. Изображения получены во время лапароскопии с использованием стойки Karl Storz. С. 92
22. Рисунок 22 – Уровень экспрессии Hsp27 у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности. С. 96
23. Рисунок 23 – Экспрессия Hsp90 у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности. С. 97
24. Рисунок 24 – Особенности внутриклеточной экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках серозной карциномы яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности: А – количество опухолевых клеток с ядерной экспрессией Hsp27; Б – с ядерной экспрессией Hsp90; В – с цитоплазматической экспрессией Hsp27; Г – с цитоплазматической экспрессией Hsp90. С. 98
25. Рисунок 25 – Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности. С. 99
26. Рисунок 26 – Концентрация Hsp27 (нг/мл) в асцитической жидкости у больных с серозной карциномой яичников (1) и пограничными опухолями яичников (2) С. 100
27. Рисунок 27 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между концентрацией Hsp27 в асцитической жидкости и количеством Hsp90-положительных клеток в строме опухолевой ткани у больных с серозным раком яичников. С. 101
28. Рисунок 28 – Количество EpCAM⁺CD45⁻ опухолевых клеток в

- асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности. С. 104
29. Рисунок 29 – Количество EpCAM⁺CD45⁻CD44⁻ опухолевых клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности. С. 105
30. Рисунок 30 – Количество атипичных/гибридных EpCAM⁺CD45⁺ клеток в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников высокой и низкой степени злокачественности. С. 106
31. Рисунок 31 – Скаттерплот взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (АЖ) и индексом перитонеального канцероматоза (PIV) у больных серозным раком яичников. С. 109
32. Рисунок 32 – Скаттерплот взаимосвязи между количеством различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (АЖ) и концентрацией шаперона Hsp27 в АЖ у больных серозным раком яичников. С. 112
33. Рисисунок 33 – Концентрация Hsp27 в асцитической жидкости у больных серозным раком яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности. С. 113
34. Рисунок 34 – Концентрация Hsp27 в сыворотке крови у больных серозной карциномой яичников низкой (1) и высокой (2) степени злокачественности. С. 114
35. Рисунок 35 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между стадией опухолевого процесса и процентом Hsp27-позитивных опухолевых клеток в ткани серозного рака яичников. С. 116
36. Рисунок 36 – Диаграмма размаха, иллюстрирующая количество Hsp27-позитивных опухолевых клеток при различных стадиях серозного рака яичников. С. 117
37. Рисунок 37 – Скаттерплот, отражающий взаимосвязь между стадией опухолевого процесса и процентом Hsp90-позитивных

	опухолевых клеток с ядерной экспрессией маркера в ткани серозного рака яичников.	C. 119
38.	Рисунок 38 – Диаграмма размаха, иллюстрирующая количество Hsp90-позитивных опухолевых клеток с ядерной экспрессией маркера при различных стадиях серозного рака яичников.	C. 120
39.	Таблица 1 – Сравнительная характеристика эпителиальных опухолей яичников I и II типов.	C. 23
40.	Таблица 2 – Маркеры опухолевой стволовости клеток при раке яичников.	C. 31
41.	Таблица 3 – Критерии оценки индекса PIV (Predictive Index Value) .	C. 61
42.	Таблица 4 – Интерпретация коэффициента ранговой корреляции Спирмена (по шкале Чеддока)	C. 75
43.	Таблица 5 – Внутриклеточная локализация Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках и в строме при серозной карциноме яичников (Me, Q1; Q3), %.	C. 81
44.	Таблица 6 – Концентрации различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости (клеток/ мм ³) в группах больных с пограничными опухолями и раком яичников (Me (Q1-Q3)	C. 89
45.	Таблица 7 – Корреляционные взаимосвязи количества различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и стадии серозного рака яичников.	C. 107