



# Молекулярно-генетические маркеры опухолевых клеток рака яичника и их микроокружения, методы изучения и клиническая ценность

М.А. Кальфа, И.О. Головкин✉, А.Э. Лазарев, Е.П. Голубинская, О.Ю. Грицкевич, Е.Ю. Зяблицкая  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## Аннотация

Одним из распространенных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак яичников (РЯ). У большинства больных РЯ диагностируется на поздних стадиях, а это делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. Стандартное лечение РЯ – хирургическое вмешательство и химиотерапия, однако часто происходит рецидив после лечения, особенно у пациенток с поздней стадией заболевания. Для улучшения результатов лечения необходимы новые варианты терапевтических средств, разрабатываемые на основании достижений в понимании генетики и молекулярной биологии опухолей. Воздействие на гены и экспрессируемые ими белки, которые влияют на онкогенез и резистентность к лечению, может стать перспективным, а выявленные молекулярными методами белки и фрагменты генов становятся ценными маркерами в сопроводительной фармакодиагностике и персонализации комплексной терапии. В данной статье описываются достижения в изучении генетических маркеров при РЯ.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, микроокружение опухоли, яичник, молекулярная биология

**Для цитирования:** Кальфа М.А., Головкин И.О., Лазарев А.Э., Голубинская Е.П., Грицкевич О.Ю., Зяблицкая Е.Ю. Молекулярно-генетические маркеры опухолевых клеток рака яичника и их микроокружения, методы изучения и клиническая ценность. Современная Онкология. 2023;25(3):308–312. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202422

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Molecular genetic markers of ovarian cancer tumor cells and their microenvironment, study methods, and clinical value: A review

Margarita A. Kalfa, Ilya O. Golovkin✉, Artem E. Lazarev, Lena P. Golubinskaya, Olga Yu. Gritskevich, Eugenia Yu. Zyablitskaya  
Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

## Abstract

Ovarian cancer (OC) is a common malignancy of the female reproductive system. In most patients, OC is diagnosed in the later stages, leading to an abysmal prognosis. The standard treatment for OC is surgery and chemotherapy; however, relapse often occurs after treatment, especially in patients with advanced disease. New therapeutic options based on advances in tumor genetics and molecular biology are needed to improve treatment outcomes. Manipulations with genes and the proteins they express, affecting oncogenesis and treatment resistance, seem promising, and proteins and gene fragments identified using molecular methods become valuable markers in the supportive pharmacodiagnosis and tailoring of complex therapy. This article describes the research achievements in genetic markers in OC.

**Keywords:** malignancy, tumor microenvironment, ovary, molecular biology

**For citation:** Kalfa MA, Golovkin IO, Lazarev AE, Golubinskaya LP, Gritskevich OYu, Zyablitskaya EYu. Molecular genetic markers of ovarian cancer tumor cells and their microenvironment, study methods, and clinical value: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):308–312. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202422

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головкин Илья Олегович** – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3578-5130; SPIN-код: 4623-9104; SCOPUS ID: 57212007931; Researcher ID: ABA-5305-2020

**Кальфа Маргарита Алексеевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. биомедицинских технологий инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: rita.kalfa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-3402; SPIN-код: 2360-0775

**Лазарев Артем Эдуардович** – ассистент каф. патологической анатомии с секционным курсом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: artik.lazarev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2684-3834

✉ **Ilya O. Golovkin** – Res. Assist., Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3578-5130; SPIN code: 4623-9104; SCOPUS ID: 57212007931; Researcher ID: ABA-5305-2020

**Margarita A. Kalfa** – Cand. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rita.kalfa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-3402; SPIN code: 2360-0775

**Artem E. Lazarev** – Assistant, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: artik.lazarev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2684-3834

## Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из ведущих причин смерти у пациенток с гинекологическими онкологическими заболеваниями в большинстве развитых стран. Согласно классификации опухоли яичников по происхождению они делятся на эпителиальные, мезенхимальные, стромальные, герминогенные, опухолеподобные образования и прочие опухоли, не относящиеся к другим перечисленным группам. На эпителиальный рак приходится до 90% всех злокачественных опухолей, остальные 10% – на другие типы, которые относятся к опухолям низкой степени злокачественности. Эпителиальный рак, в свою очередь, делится на несколько морфологических категорий: серозные карциномы, муцинозные карциномы, эндометриоидные карциномы, светлоклеточные карциномы, переходно-клеточные опухоли Бреннера, а также смешанный и недифференцированный типы [1]. Данные подтипы различаются по этиологии, морфологии, молекулярной биологии и прогнозу выживаемости пациенток, но рассматриваются как единая группа, однако существует довольно мало данных относительно дифференцировки опухолей по генетическим маркерам. Выделяют ряд биомолекул, которые могут служить критериями дифференциальной диагностики, например FOXL2 для гранулезоклеточной опухоли взрослого типа [2], DICER1 – для опухоли Сертоли–Лейдига [3], CTNBNB1 – для микрокистозной стромальной опухоли [4] и SMARCA4 – для мелкоклеточной карциномы гиперкальцемического типа [5]. При своевременном лечении успешность терапии 1-й линии достигает 80–90%, при этом у большинства пациенток возникает рецидив и развивается резистентность к химиотерапии, а 5-летняя выживаемость по мировым данным составляет меньше 35% [6, 7]. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение как генетических факторов риска РЯ, так и резистентности к терапии для создания более совершенных тактик лечения. Стандартным лечением является циторедуктивная хирургия и комбинированная химиотерапия.

В настоящее время широко известны гены и мутации, которые могут оказывать влияние на предрасположенность к РЯ. Гены репарации ДНК – важное звено в онкогенезе; мутации, происходящие в них, могут провоцировать или поддерживать нестабильность генома, характерную для злокачественных новообразований. Важную роль в этом играют гены *BRCA1* и *BRCA2*, а также *TP53*. Тем не менее существует большое количество генов, которые могут быть потенциально ассоциированы с РЯ, но для выявления роли большинства из них требуются крупномасштабные исследования. К ним относятся *RAD51*, *HER2*, система репарации неспаренных оснований (mismatch repair system – MMR) и др.

## *BRCA1* и *BRCA2*

Это основные гены, кодирующие белки-ферменты репарации ДНК. Несмотря на наличие альтернативных путей восстановления разрывов, клинически значимые мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* вызывают геномную нестабильность вследствие накопления повреждений, что способствует трансформации нормальной клетки в опухолевую. Эти гены и их эффекты хорошо изучены, и разработана таргетная терапия (ТТ) ингибиторами PARP (блокаторы репаративной

АДФ-рибоза-полимеразы), которая усугубляет эффект мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* для накопления мутаций и инициации гибели опухолевой клетки (убивает опухолевую клетку ее собственным инструментом трансформации). Исследование этих мутаций у женщин, заболевших РЯ, актуально в клетках здоровой ткани (крови) и во фрагментах ткани опухоли в связи с ценностью результата как для подбора терапии, так и для семейного консультирования [8–10].

## *RAD51*

Этот белок играет главную роль в гомологичной рекомбинации во время двухцепочечных разрывов, катализируя процесс для повторного синтеза поврежденной области. Во многих исследованиях сообщается о сверхэкспрессии *RAD51* при различных видах рака [11]. Вероятно, это может отражать компенсаторный механизм, для того чтобы обеспечивать повышение активности данного механизма репарации и частично справляться с избыточными повреждениями ДНК, так как в опухолевых клетках часто наблюдается дефицит различных генов репарации ДНК. Недостаточная экспрессия *RAD51* сама по себе может приводить к росту числа мутаций из-за недостаточного восстановления поврежденной ДНК в процессе гомологичной рекомбинации. Ряд белков необходим для перемещения или стабилизации белка *RAD51* в местах повреждения ДНК. Так, паралоги образуют 2 комплекса: *BCDX2 (RAD51B–RAD51C–RAD51D–XRCC2)* и *CX3 (RAD51C–XRCC3)*; эти 2 комплекса действуют на разных стадиях при репарации ДНК. *BCDX2* отвечает за привлечение и стабилизацию *RAD51* в местах повреждения, а комплекс *CX3* действует уже после рекрутирования *RAD51* [12]. Комплекс *BRCA1–PALB2–BRCA2* обладает медиаторной активностью для загрузки белка *RAD51* на одноцепочечный участок ДНК, покрытый репликационным белком А (RPA), и таким образом комплекс рекрутирует *RAD51* к месту репарации (рис. 1) [13, 14]. Описание рисунка дано по E. Orhan и соавт. (2021 г.) [15] с изменениями.

Известно, что прямые мутации *RAD51* ассоциируются со многими типами рака, в то время как мутации в паралогах *RAD51* ассоциируются уже только с раком молочной железы (РМЖ) и РЯ [16]. При этом сверхэкспрессия *RAD51* связана с ранним рецидивом эпителиального РЯ и резистентностью к лечению препаратами платины, а также препятствует инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов опухолевой ткани. Сверхэкспрессия *RAD51* связана с ранним рецидивом эпителиального РЯ и резистентностью к лечению препаратами платины, таксанами и ингибиторами PARP [17]. Сверхэкспрессия *RAD51* также препятствует инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевые ткани [18]. Базальный уровень экспрессии *RAD51* можно считать кандидатом на роль прогностического маркера ответа на ингибиторы PARP, поскольку его можно легко интерпретировать в клинических условиях [19].

## Паралоги *RAD51C* и *RAD51D* гена *RAD51*

Исследование мутаций гена *RAD51C* показало, что связанные с неполной или полной потерей функциональности *RAD51C* мутации ассоциированы с риском РЯ и являются потенциальными генами предрасположенности к семейному или спорадическому РЯ. Согласно метаанализу ряд мута-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Голубинская Елена Петровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: missive@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3917-924X; SPIN-код: 8896-7481

**Грицкевич Ольга Юрьевна** – ассистент ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID: 0000-0002-3556-1399

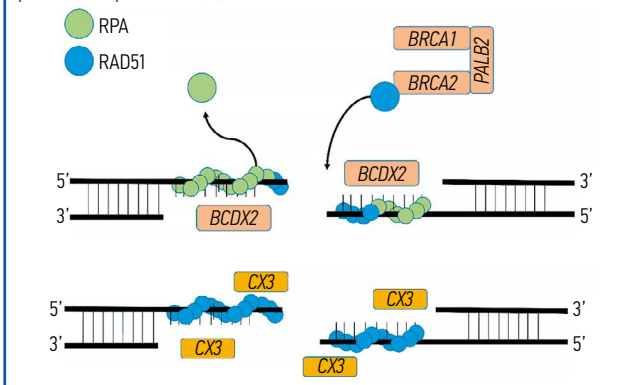
**Зяблицкая Евгения Юрьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: evgu79@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8216-4196; SPIN-код: 2267-3643

**Lena P. Golubinskaya** – D. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: missive@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3917-924X; SPIN code: 8896-7481

**Olga Yu. Gritskевич** – Assistant, Vernadsky Crimean Federal University. ORCID: 0000-0002-3556-1399

**Eugenia Yu. Zablitskaya** – D. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: evgu79@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8216-4196; SPIN code: 2267-3643

**Рис. 1. Рекрутирование и стабилизация RAD51:** RPA – репликативный белок А, предотвращающий спаривание одноцепочечных ДНК в дуплексы, так как репликация возможна только на неспаренной ДНК [15].  
**Fig. 1. Recruitment and stabilization of RAD51:** RPA is a replicative protein A that prevents single-stranded DNA from pairing into duplexes, as replication is only possible in unpaired DNA [15].



ций, таких как с.706-2A>G, с.577C>T (p.Arg193Ter), с.224dupA (p.Tyr75Terfs) и с.955C>T (p.Arg319Ter), ассоциированы с РЯ. Однако в метаанализе рассматриваются все случаи РЯ без разделения на гистологические подтипы [20]. Между тем в отдельных исследованиях изучаются более конкретные случаи и мутации. Так, при изучении немецкой популяции выделено 6 мутаций, ассоциированных с риском РЯ исключительно у популяции РМЖ+РЯ, а в популяции РМЖ – нет [21]. При изучении финской популяции отрицательные по мутациям *BRCA1/BRCA2* мутации с.93delG и с.837+1G>A несут больший риск для популяций с семейным или спорадическим РЯ, меньший риск с семейным РМЖ+РЯ и не имеют ассоциации в популяциях с РМЖ. Среди носителей данных мутаций также чаще встречается серозный РЯ. В том же исследовании мутация с.790G>A (p.Gly264Ser) не имеет статистической достоверности, но наблюдается тенденция к риску развития РЯ [22]. В другом исследовании вариант с.790G>A (p.Gly264Ser) интерпретирован как ген, ассоциированный с риском с умеренной пенетрантностью [23]. Таким образом, можно почти с полной уверенностью утверждать, что ген *RAD51C* и мутации, влияющие на функциональность *RAD51C*, являются генами предрасположенности к развитию спорадического или семейного РЯ. Так же можно объяснить тот факт, что мутации, изучаемые в отдельных исследованиях, не встречаются в метаанализе. Поскольку в метаанализе рассматривались все случаи РЯ, мутации, которые ассоциируются с конкретным гистопатологическим типом РЯ или которые встречаются только в семейном и спорадическом РЯ без РМЖ в анамнезе, могли иметь меньший вес в общей выборке, однако они могут иметь большую клиническую значимость.

Аналогично *RAD51C* мутации паралога *RAD51D* кумулятивно ассоциируются с риском РЯ, без разделения на гистопатологические подтипы и наличие семейного анамнеза. Более 80% мутаций представлены нонсенс-мутациями или сдвигами рамки считывания, наиболее часто встречаемые – с.694C>T (p.Arg232Ter), с.270\_271dupTA (p.Lys911lefs), с.556C>T (p.Arg186Ter), с.748delC (p.His250Thrfs). Статистически данные мутации ассоциируются с высоким риском развития РЯ, кроме p.Lys911lefs, который считается умеренным риском у европеоидов [24]. Мутация p.Lys911lefs встречается чаще в азиатской популяции и несет высокий риск развития спорадического РЯ после 50 лет [20]. Согласно исследованиям *in vitro* клетки с дефицитом *RAD51D* могут быть чувствительны к PARP.

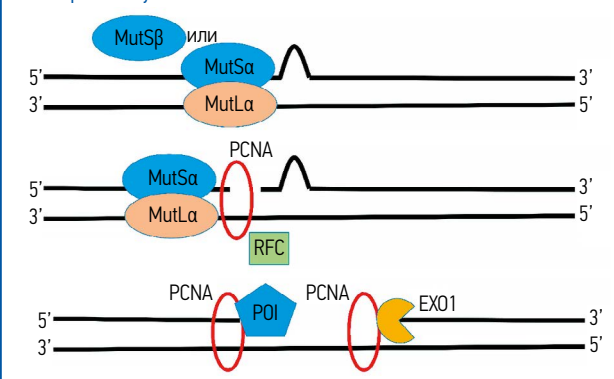
Таким образом, степень экспрессии *RAD51* и наличия мутаций в паралогах *RAD51C* и *RAD51D* можно считать клинически потенциально значимыми маркерами риска развития, прогноза и терапии РЯ.

## HER2

Это рецептор тироксикиназ, он напрямую не связывает лиганд, активация происходит путем гетеродимериза-

**Рис. 2. Функционирование системы MMR:** MutSβ или MutSa узнают и связываются с местом несоответствия, после чего рекрутируются другие комплексы, в первую очередь MutLα (гетеродимер MLH1-PMS2), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и фактор репликации C (RFC). Сборка инициирует эндонуклеазную активность PMS2, которая делает одноцепочечные разрывы вблизи несоответствия и открывает сайт для входа экзонуклеазы 1 (EXO1), приводящей к окончательной диссоциации поврежденного участка ДНК, а полимеразы (Pol) достраивает комплементарную цепь.

**Fig. 2. MMR system function:** MutSβ or MutSa recognize and bind to the mismatch site, then other complexes are recruited, mainly MutLα, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), and replication factor C (RFC). The assembly initiates the PMS2 endonuclease activity, inducing single-strand breaks near the mismatch site, and opens the site for the entry of exonuclease 1 (EXO1), leading to the final dissociation of the damaged DNA region, and the polymerase (Pol) restores the complementary chain.



ции с другими членами ERBB или гомодимеризации, когда концентрация HER2 высока. Среди сигналов, активирующих HER2, есть такие, как MAPK, P13K/Akt, фосфолипаза C, протеинкиназа C, STAT.

Согласно исследованиям гиперэкспрессия HER2 редко встречается при раннем РЯ, и маловероятно, что она является общим событием при раннем РЯ [25]. Согласно метаанализу экспрессия HER2 связана с ухудшением общей выживаемости, особенно для недифференцированного РЯ, и определяется как неблагоприятный фактор рецидива или прогрессирования РЯ в европеоидной популяции [26].

Для РМЖ гиперэкспрессия HER2 – прогностический маркер, позволяющий использовать специальную ТТ [27], но считается, что при РЯ его клиническая ценность невысока, так как гиперэкспрессия HER2 редко встречается при РЯ, а ответ на ТТ – слабый или умеренный [28, 29] по сравнению с РМЖ, где чем сильнее экспрессия HER2, тем сильнее ответ на ТТ. Однако исследования *in vitro* показали, что клиническую значимость HER2 при РЯ нужно оценивать вместе с TP53. Предполагается, что сверхэкспрессия HER2 при РЯ с TP53(+) является незначительным дополнением тех глубоких изменений, к которым ведет мутированный TP53 в клетке, и оттого при таком молекулярном фоне эффективность ТТ, направленной на TP53, становится несущественной. Данное исследование свидетельствует о том, что трастузумаб следует назначать при TP(-)/HER2(+) РЯ для усиления чувствительности к препаратам платины. Показано также, что назначение трастузумаба при TP(+)/HER2(+) может удлинять время безрецидивного течения после завершения химиотерапии [30]. Таким образом, HER2 является клинически потенциально значимым маркером, который может повлиять на выбор тактики лечения РЯ, и стоит продолжить его изучение в расширенной выборке совместно с другими маркерами.

## Система MMR

Система MMR – важный механизм обнаружения и исправления ошибок репликации ДНК, состоящий из 7 основных белков: MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2. Комплекс MMR – система взаимодействия нескольких гетеродимеров: MSH2-MSH6 (MutSa), MSH2-MSH3 (MutSβ), MLH1-PMS2 (MutLa), MLH1-PMS1 (MutLβ), MKN1-MLH3 (MutLy) [31–34]. Специфические унаследованные или приобретенные изменения, а также эпигенетическая инактивация генов *MMR* связаны с микросателлитной нестабильно-

стью (microsatellite instability – MSI). MSI – хорошо известный фактор риска развития злокачественных новообразований, но MSI также считается положительным предиктором ответа на иммунотерапию, так как делает опухоли иммуногенными из-за большого количества aberrантных антигенов, которое они продуцируют (рис. 2) [35, 36]. Описание рисунка дано по N. Pečina-Šlaus (2020 г.) [37] с изменениями.

В ходе некоторых исследований установлено, что дефицит MMR чаще встречается при несерозном РЯ, а именно при эндометриальной карциноме и светлоклеточном раке [38]. Чаще встречались мутации в генах *MLH1* и *MSH2* с диагностированным несерозным РЯ с ранним началом [39]. Большой интерес представляет то, что экспрессия белка *MLH1* и *MSH2*, изучаемая по интенсивности окрашивания, различалась в зависимости от гистопатологического подтипа и стадии заболевания. Так, при серозном РЯ интенсивность была выше, а при несерозном – ниже, что соответствует наличию дефицита MMR, показанному в другом исследовании [40]. Интересен и тот факт, что в исследованиях *in vitro* дефицит MMR связан с резистентностью к лечению препаратами платины [31]. Однако в проведенном исследовании [40] эта связь была неясной.

Таким образом, несмотря на то что гены *MMR* считаются и рассматриваются как гены предрасположенности к РЯ, данные об их вкладе в риск его развития и терапевтический исход ограничены. Не ясно также, может ли иммуногистохимический метод выявления экспрессии белков MMR измерять саму активность системы MMR, поскольку потеря активности MMR связана с устойчивостью к препаратам платины в линиях опухолевых клеток, или же на устойчивость больше влияют другие факторы. Исследование указанных мутаций актуально для подбора ТТ РЯ.

### Маркеры чувствительности к иммунотерапии

Традиционные методы лечения рака, такие как хирургическое вмешательство, химио-, лучевая и молекулярно-таргетная терапия, не всегда дают необходимый терапевтический эффект и длительную ремиссию. При резистентности клеток РЯ к препаратам платины, таксанам, антиангиогенной терапии РЯ считается перспективным объектом для широкого спектра направлений иммунотерапии. В стандарты лечения сегодня включено устранение иммуносупрессивных факторов (эфферентная терапия). Однако исследования иммунотерапевтических стратегий РЯ II фазы подтвердили эффективность таких направлений иммунотерапии, как усиление презентации антигенов, модуляция активности иммунного синапса, воздействие на опухоль для активации иммунного ответа [32–45]. Таким образом, поиск клинически значимых маркеров чувствительности РЯ к иммунотерапии весьма актуален. Вместе с тем солидные опухоли очень разнообразны, а их мишени-антигены обладают высокой гетерогенностью, что приводит к низкой специфичности и эффективности иммунной терапии [46]. Кроме того, микроокружение опухоли есть основной фактор прогрессирования рака, оно создает провоспалительную среду и модулирует иммунный ответ для «ухода» от воздействия иммунной системы. Следовательно, актуально искать клинически значимые маркеры чувствительности РЯ к иммунотерапии не только в самой опухоли, но и в ее микроокружении. Среди них активно изучаются следующие маркеры: HER2, VEGF-A, CD20, PD-1, системы цитокинов и многие другие [47].

### Заключение

Использование методов полимеразной цепной реакции, фрагментного анализа и полногеномного секвенирования, а также иммуногистохимии и гибридизации *in situ* для более глубокого понимания биологии опухоли и взаимодействия между иммунной системой и трансформированными клетками открывает новые цели и стратегии в ТТ и иммунотерапии. Так, за открытие роли PD-1 в иммунном ответе исследователям присуждена Нобелевская премия [48], и иммунотерапия на основе использования рецептора PD-1 показала значительные результаты для некоторых типов рака; однако при терапии РЯ лечение оказалась эффективно только для серозных карцином высокой степени злокачественности [49].

Таким образом, реакции злокачественных опухолей на существующую терапию сильно различаются и могут быть недолговечны из-за влияния микроокружения опухоли, которое выступает в роли барьера при инфильтрации иммунокомпетентных клеток и препятствует выполнению их функции. Потребность в персонализированной медицине для повышения предсказуемости ответа на терапию и выживаемости пациентов по-прежнему актуальна. Для этого будут полезны как исследование характеристик мутаций ДНК для оценки целевых генов, так и иммуногистохимическое исследование для изучения экспрессии целевых маркеров в изучаемых тканях. Комбинированное изучение и разработка инновационных стратегий в будущем должны все больше повышать выживаемость больных РЯ.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа финансирована в рамках выполнения государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии» по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» №075-01400-23-00 от 29.12.2022, тема №123030700011-4 от 07.03.2023.

**Funding source.** The study was funded as part of the State Assignment FZEG-2023-0009, "Study of the tumor microenvironment heterogeneity as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy," under the agreement between the Ministry of Education and Science of Russia and the V.I. Vernadsky Crimean Federal University No. 075-01400-23-00 dated 29.12.2022, topic No. 123030700011-4 dated 07.03.2023.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kurman RJ. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
- Leung DTH, Fuller PJ, Chu S. Impact of FOXL2 mutations on signaling in ovarian granulosa cell tumors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;72:51-4. DOI:10.1016/j.biocel.2016.01.003
- Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med.* 2012;366(3):234-42. DOI:10.1056/NEJMoa1102903
- Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, et al.  $\beta$ -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(10):1429-40. DOI:10.1097/PAS.0b013e31822d6c71
- Jelincic P, Mueller JJ, Olvera N, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet.* 2014;46(5):424-6. DOI:10.1038/ng.2922
- Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7439-49. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-0683

7. Herzog TJ, Pothuri B. Ovarian cancer: A focus on management of recurrent disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2006;3(11):604–11. DOI:10.1038/nrnc0637
8. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников. *Практическая онкология*. 2000;1(4):3–6 [Khanson KP, Imyanitov EN. Molekuliarnaia genetika raka iaichnikov. *Prakticheskaja Onkologija*. 2000;1(4):3–6 (in Russian)].
9. Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Современная Онкология*. 2016;18(1):37–44 [Khokhlova SV, Gorbunova VA, Lyubchenko LN, Imyanitov EN. BRCA-associated ovarian cancer (the experience of the Chemotherapy Department in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia). *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):37–44 (in Russian)].
10. Lu H, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):51–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2956
11. Laurini E, Marson D, Fermeglia A, et al. Role of Rad51 and DNA repair in cancer: A molecular perspective. *Pharmacol Ther*. 2020;208:107492. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107492
12. Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol Cell Biol*. 2013;33(2):387–95. DOI:10.1128/MCB.00465–12
13. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. Homologous recombination and human health: The roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600. DOI:10.1101/cshperspect.a016600
14. Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical new insights into RAD51 regulation. *Genes (Basel)*. 2018;9(12):629. DOI:10.3390/genes9120629
15. Orhan E, Velazquez C, Tabet I, et al. Regulation of RAD51 at the transcriptional and functional levels: What prospects for cancer therapy? *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2930. DOI:10.3390/cancers13122930
16. Grundy MK, Buckanovich RJ, Bernstein KA. Regulation and pharmacological targeting of RAD51 in cancer. *NAR Cancer*. 2020;2(3):zcaa024. DOI:10.1093/narcan/zcaa024
17. Feng Y, Wang D, Xiong L, et al. Predictive value of RAD51 on the survival and drug responsiveness of ovarian cancer. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):249. DOI:10.1186/s12935-021-01953-5
18. Hoppe MM, Jaynes P, Wardyn JD, et al. Quantitative imaging of RAD51 expression as a marker of platinum resistance in ovarian cancer. *EMBO Mol Med*. 2021;13(5):e13366. DOI:10.15252/emmm.202013366
19. Guffanti F, Alvisi MF, Anastasia A, et al. Basal expression of RAD51 foci predicts olaparib response in patient-derived ovarian cancer xenografts. *Br J Cancer*. 2021;126(1):120–8. DOI:10.1038/s41416-021-01609-1
20. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):50. DOI:10.1186/s13048-020-00654-3
21. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2010;42(5):410–4. DOI:10.1038/ng.569
22. Peltari LM, Heikinen T, Thompson D, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2011;20(16):3278–88. DOI:10.1093/hmg/ddr229
23. Thompson ER, Boyle SE, Johnson J, et al. Analysis of RAD51C germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat*. 2012;33(1):95–9. DOI:10.1002/humu.21625
24. Yao H, Li N, Yuan H. Clinical characteristics and survival analysis of Chinese ovarian cancer patients with RAD51D germline mutations. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1337. DOI:10.1186/s12885-022-10456-z
25. Rubin SC, Finstad CL, Federici MG, et al. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1994;73(5):1456–9. DOI:10.1002/1097-0142(19940301)73:5:1456::aid-cnrcr2820730522>3.0.co;2-1
26. Luo H, Xu X, Ye M, et al. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191972. DOI:10.1371/journal.pone.0191972
27. Swain SM, Clark E, Baselga J. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1964–5. DOI:10.1056/NEJM1503446
28. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):283–90. DOI:10.1200/JCO.2003.10.104
29. Satpathy M, Wang L, Zielinski RJ, et al. Targeted drug delivery and image-guided therapy of heterogeneous ovarian cancer using HER2-targeted theranostic nanoparticles. *Theranostics*. 2019;9(3):778–95. DOI:10.7150/thno.29964
30. Kupryjańczyk J, Madry R, Plisiecka-Hałasa J, et al. TP53 status determines clinical significance of ERBB2 expression in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1916–23. DOI:10.1038/sj.bjc.6602238
31. Groothuizen FS, Sixma TK. The conserved molecular machinery in DNA mismatch repair enzyme structures. *DNA Repair (Amst)*. 2016;38:14–23. DOI:10.1016/j.dnarep.2015.11.012
32. Amaral-Silva GK, Martins MD, Pontes HA, et al. Mismatch repair system proteins in oral benign and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(4):241–5. DOI:10.1111/jop.12484
33. Gupta D, Heinen CD. The mismatch repair-dependent DNA damage response: Mechanisms and implications. *DNA Repair (Amst)*. 2019;78:60–9. DOI:10.1016/j.dnarep.2019.03.009
34. Erie DA, Wenginger KR. Single molecule studies of DNA mismatch repair. *DNA Repair (Amst)*. 2014;20:71–81. DOI:10.1016/j.dnarep.2014.03.007
35. Citona M, Locatello LG, Novelli L, Gallo O. The mismatch repair system (MMR) in head and neck carcinogenesis and its role in modulating the response to immunotherapy: A critical review. *Cancers*. 2020;12(10):3006. DOI:10.3390/cancers12103006
36. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res*. 2001;61(8):3230–9. PMID:11309271
37. Pečina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci*. 2020;7:122. DOI:10.3389/fmolb.2020.00122
38. Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology*. 2016;69(2):288–97. DOI:10.1111/his.12934
39. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;55:65–73. DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.005
40. Samimi G, Fink D, Varki NM, et al. Analysis of MLH1 and MSH2 expression in ovarian cancer before and after platinum drug-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2000;6(4):1415–21. PMID:10778972
41. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):506–12. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.12.003
42. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020 [Baldueva IA, Nekhaeva TL, Protsenko SA, et al. Dendritnokletochnye vaksiny v immunoterapii bol'nykh solidnymi opukholiami. Saint Peterburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2020 (in Russian)].
43. Гурторов С.Л., Давыдова И.Ю., Новикова Е.Г., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):212–28 [Gutorov SL, Davydova Iu, Novikova EG, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh neepitelial'nykh opukholei iaichnikov. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):212–28 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-212-228
44. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):229–39 [Davydova Iu, Valiev RK, Karseladze AI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu pogranychnykh opukholei iaichnikov. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):229–39 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239
45. Тюлядина А.С., Коломиец Л.А., Морзов К.Ю., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):198–211 [Tiuliadina AS, Kolomiets LA, Morzov Klu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka iaichnikov, pervichnogo raka briushiny i raka matochnykh trub. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):198–211 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211
46. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B, et al. CAR-T cells: The long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis*. 2018;9(3):282. DOI:10.1038/s41419-018-0278-6
47. Macpherson AM, Barry SC, Ricciardelli C, Oehler MK. Epithelial ovarian cancer and the immune system: Biology, interactions, challenges and potential advances for immunotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(9):2967. DOI:10.3390/jcm9092967
48. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for BMC cancer). *BMC Cancer*. 2018;18(1):1086. DOI:10.1186/s12885-018-5020-3
49. Dumauthioz N, Labiano S, Romero P. Tumor resident memory T cells: New players in immune surveillance and therapy. *Front Immunol*. 2018;9:2076. DOI:10.3389/fimmu.2018.02076

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023